

**CZYNNIKI RYZYKA  
WCZESNEGO WYSTĘPOWANIA  
POWIKŁAŃ W UKŁADZIE  
SERCOWO-NACZYNIOWYM  
U DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ  
CHOROBA NEREK**

Zakład Dializ Katedry Pediatrii  
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum

Kierownik Zakładu Dializ: Prof. dr hab. n. med. Jacek A. Pietrzyk

ROZPRAWY HABILITACYJNE UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO  
COLLEGIUM MEDICUM  
WYDZIAŁ LEKARSKI

DOROTA DROŹDŹ

CZYNNIKI RYZYKA  
WCZESNEGO WYSTĘPOWANIA  
POWIKŁAŃ W UKŁADZIE  
SERCOWO-NACZYNIOWYM  
U DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ  
CHOROBA NEREK



WYDAWNICTWO UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

RECENZENT WYDAWNICZY

*prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska*

PROJEKT OKŁADKI

*Dorota Heliasz*

REDAKTOR

*Dorota Węgierska*

KOREKTOR

*Katarzyna Jagieła*

SKŁAD I ŁAMANIE

*Katarzyna Kerschner*

© Copyright by Dorota Drożdż & Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydanie I, Kraków 2012

All rights reserved

Niniejszy utwór ani żaden jego fragment nie może być reprodukowany, przetwarzany i rozpowszechniany w jakikolwiek sposób za pomocą urządzeń elektronicznych, mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych oraz nie może być przechowywany w żadnym systemie informatycznym bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawcy.

ISBN 978-83-233-3436-1



[www.wuj.pl](http://www.wuj.pl)

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Redakcja: ul. Michałowskiego 9/2, 31-126 Kraków

tel. 12-631-18-81, tel./fax 12-631-18-83

Dystrybucja: tel. 12-631-01-97, tel./fax 12-631-01-98

tel. kom. 506-006-674, e-mail: [sprzedaz@wuj.pl](mailto:sprzedaz@wuj.pl)

Konto: PEKAO SA, nr 80 1240 4722 1111 0000 4856 3325

*Składam serdeczne podziękowania  
Panu Profesorowi Jackowi Antoniemu Pietrzykowi  
za inspirację do przeprowadzenia badań,  
życzliwość, opiekę i wsparcie w trakcie realizacji pracy.*

*Pracę dedykuję mojemu mężowi Maciejowi  
i dzieciom – Alicji i Tomaszowi.*



## SPIS TREŚCI

|   |    |
|---|----|
| WYKAZ SKRÓTÓW .....   | 11 |
| 1. WSTĘP .....  | 13 |
| 1.1. Chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych<br>u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ..... | 13 |
| 1.2. Przerost lewej komory serca u dzieci i osób dorosłych<br>z przewlekłą chorobą nerek .....                  | 17 |
| 1.3. Klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego .....   | 19 |
| 1.3.1. Nadciśnienie tętnicze .....  | 20 |
| 1.3.2. Hipercholesterolemia i dyslipidemia .....  | 22 |
| 1.4. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego związane z mocznicą .....   | 23 |
| 1.4.1. Markery dysfunkcji śródbłonna .....  | 24 |
| 1.4.2. Nieswoisty stan zapalny .....  | 26 |
| 1.4.3. Stres oksydacyjny .....  | 27 |
| 1.4.4. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej .....  | 28 |
| 1.4.5. Zaburzenia stanu odżywienia .....  | 29 |
| 1.4.6. Niedokrwistość .....   | 30 |
| 1.4.7. Przewodnienie .....  | 30 |
| 2. CELE PRACY .....   | 31 |
| 3. MATERIAŁ I METODYKA .....  | 33 |
| 3.1. Grupy badane .....   | 33 |
| 3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia .....  | 33 |
| 3.3. Metody badań .....   | 34 |
| 3.3.1. Badania laboratoryjne .....  | 34 |
| 3.3.2. Badania obrazowe .....   | 35 |
| 3.3.3. Badania antropometryczne i pomiary ciśnienia tętniczego krwi .....                                       | 36 |
| 3.4. Analiza statystyczna .....   | 37 |
| 4. WYNIKI .....   | 39 |
| 4.1. Charakterystyka badanej populacji .....  | 39 |
| 4.2. Ocena częstości występowania uszkodzeń serca i naczyń<br>u dzieci z przewlekłą chorobą nerek .....         | 41 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2.1. Rejestracja i analiza powikłań klinicznych o charakterze sercowo-naczyniowym oraz zgonów w badanej grupie dzieci .....              | 41 |
| 4.2.2. Ocena zmian strukturalnych i funkcjonalnych serca .....   | 42 |
| 4.2.2.1. EKG .....   | 42 |
| 4.2.2.2. ECHO .....  | 43 |
| 4.2.2.2.1. Przerost lewej komory serca .....   | 43 |
| 4.2.2.2.2. Dysfunkcja skurczowa .....  | 47 |
| 4.2.2.2.3. Dysfunkcja rozkurczowa .....  | 47 |
| 4.2.3. Ultrasonograficzna ocena grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej .....   | 47 |
| 4.2.4. Rejestracja EKG metodą Holtera .....  | 48 |
| 4.2.5. Ocena dna oka .....   | 48 |
| 4.3. Analiza wybranych klasycznych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u dzieci z przewlekłą chorobą nerek ..... | 48 |
| 4.3.1. Rejestracja wartości ciśnienia tętniczego metodą klasyczną i 24-godzinne ambulatoryjne pomiaru ciśnienia .....                      | 48 |
| 4.3.2. Cholesterol całkowity oraz frakcje LDL, HDL i triglicerydy .....  | 56 |
| 4.4. Analiza wybranych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń układu sercowo-naczyniowego związanych z przewlekłą chorobą nerek .....           | 59 |
| 4.4.1. Analiza markerów dysfunkcji śródbłonna u dzieci z przewlekłą chorobą nerek .....  | 59 |
| 4.4.2. Ocena aktywności nieswoistego stanu zapalnego .....   | 62 |
| 4.4.3. Ocena efektu stresu oksydacyjnego .....   | 62 |
| 4.4.4. Ocena stężeń podstawowych parametrów opisujących gospodarkę wapniowo-fosforanową .....  | 65 |
| 4.4.5. Ocena stanu odżywienia .....  | 68 |
| 4.4.6. Ocena wpływu niedokrwistości oraz leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną na częstość występowania przerostu lewej komory ..... | 71 |
| 4.4.7. Analiza specyficznych dla grupy badanej czynników wpływających na rozwój zaburzeń układu sercowo-naczyniowego .....                 | 72 |
| 4.5. Analiza wybranych parametrów dla wszystkich badań w okresie 3-letniej obserwacji .....  | 76 |
| 4.6. Przerost lewej komory serca u dzieci po przeszczepieniu nerki .....   | 79 |
| 4.7. Ocena zmiany masy lewej komory serca w rocznej obserwacji w badanej populacji .....   | 81 |
| 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW .....   | 85 |
| 5.1. Ocena układu krążenia u dzieci z przewlekłą chorobą nerek .....   | 85 |
| 5.1.1. Przerost lewej komory serca .....   | 85 |
| 5.1.2. Zaburzenia rytmu serca i nagły zgon sercowy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek .....  | 89 |



|  |     |
|--|-----|
| 5.2. Rola klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia<br>w rozwoju przerostu lewej komory serca u dzieci<br>z przewlekłą chorobą nerek ..... | 90  |
| 5.2.1. Nadciśnienie tętnicze .....   | 90  |
| 5.2.2. Hipercholesterolemia i dyslipidemia .....   | 92  |
| 5.2.3. Wiek, płeć, palenie tytoniu i cukrzyca .....  | 94  |
| 5.3. Czynniki ryzyka związane z przewlekłą chorobą nerek .....   | 94  |
| 5.3.1. Dysfunkcja śródbłónka .....   | 94  |
| 5.3.2. Nieswoisty stan zapalny .....   | 97  |
| 5.3.3. Stres oksydacyjny .....   | 98  |
| 5.3.4. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej<br>a uszkodzenie serca i naczyń .....   | 98  |
| 5.3.5. Niedożywienie i otyłość .....   | 100 |
| 5.3.6. Niedokrwistość .....  | 101 |
| 5.3.7. Przewodnienie .....   | 102 |
| 6. WNIOSKI .....   | 105 |
| 7. STRESZCZENIE .....  | 107 |
| 8. ABSTRACT .....  | 111 |
| BIBLIOGRAFIA .....   | 115 |



## WYKAZ SKRÓTÓW

|       |   |
|-------|---|
| A     | – maksymalna prędkość fazy napływu mitralnego związanej ze skurczem przedsionka                   |
| ABPM  | – ( <i>ambulatory blood pressure measurement</i> ) – 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego      |
| ADMA  | – ( <i>asymmetrical dimethylarginine</i> ) – asymetryczna dimetyloarginina                        |
| AOPP  | – ( <i>advanced oxidation protein products</i> ) – produkty zaawansowanej oksydacji białek        |
| ARO   | – aktywność reninowa osocza   |
| BIA   | – ( <i>bioimpedance analysis</i> ) – analiza bioimpedancji  |
| BMI   | – ( <i>body mass index</i> ) – wskaźnik masy ciała  |
| BNP   | – ( <i>brain natriuretic peptide</i> ) – peptyd natriuretyczny typu B                             |
| CAC   | – ( <i>coronary artery calcification</i> ) – wskaźnik zwapnienia tętnic wieńcowych                |
| CRP   | – ( <i>C-reactive protein</i> ) – białko C-reaktywne  |
| CTK   | – ciśnienie tętnicze krwi   |
| E     | – maksymalna prędkość wczesnej fazy napływu mitralnego  |
| E/A   | – iloraz szybkości wczesnego do późnego napływu mitralnego  |
| E-AT  | – czas akceleracji prędkości wczesnego napływu  |
| E-DT  | – czas deceleracji prędkości wczesnego napływu  |
| ECW   | – ( <i>extracellular water</i> ) – woda zewnątrzkomórkowa   |
| eGFR  | – ( <i>estimated glomerular filtration rate</i> ) – wyliczany wskaźnik przesączania kłębuszkowego |
| hsCRP | – ( <i>high sensitive C-reactive protein</i> ) – wysokoczułe białko C-reaktywne                   |
| HR    | – ( <i>heart rate</i> ) – akcja serca   |
| ICAM  | – ( <i>intercellular adhesion molecule</i> ) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna               |
| ICW   | – ( <i>intracellular water</i> ) – woda wewnątrzkomórkowa   |
| IMT   | – ( <i>intima media thickness</i> ) – grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej             |
| IL    | – interleukina  |
| IVRT  | – ( <i>isovolumetric relaxation time</i> ) – czas relaksacji izowolumetrycznej                    |
| FFM   | – ( <i>fat free mass</i> ) – beztłuszczowa masa ciała   |
| IST   | – ( <i>interventricular septal thickness</i> ) – grubość przegrody międzykomorowej                |
| kzn   | – kłębuszkowe zapalenie nerek   |
| LK    | – lewa komora serca   |
| LVDD  | – ( <i>left ventricular diastolic diameter</i> ) – rozkurczowy wymiar światła LK                  |
| LVM   | – ( <i>left ventricular mass</i> ) – masa lewej komory serca                                      |

|           |   |
|-----------|---|
| LVMI      | – ( <i>left ventricular mass index</i> ) – wskaźnik masy lewej komory serca       |
| LVPWT     | – ( <i>left ventricular posterior wall thickness</i> ) – grubość tylnej ściany LK |
| LVSD      | – ( <i>left ventricular systolic diameter</i> ) – skurczowy wymiar światła LK     |
| MAP       | – ( <i>mean arterial pressure</i> ) – średnie ciśnienie tętnicze krwi             |
| MDA       | – ( <i>malonyldialdehyd</i> ) – dialdehyd malonowy                                |
| NT        | – nadciśnienie tętnicze   |
| NT-proBNP | – ( <i>N-terminal proBNP</i> ) – N-końcowy fragment proBNP                        |
| oxLDL     | – <i>oxidized LDL</i> – utleniona cząsteczka cholesterolu LDL                     |
| PChN      | – przewlekła choroba nerek  |
| PLK       | – przerost lewej komory serca   |
| PP        | – ( <i>pulse pressure</i> ) – ciśnienie tętna                                     |
| RWT       | – ( <i>relative wall thickness</i> ) – względna grubość ścian lewej komory serca  |
| RCTK      | – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi   |
| RFT       | – reaktywne formy tlenu   |
| SCTK      | – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi   |
| SD        | – odchylenie standardowe  |
| SNN       | – schyłkowa niewydolność nerek  |
| TIBC      | – ( <i>total iron-binding capacity</i> ) – całkowita pojemność wiązania żelaza    |

# 1. WSTĘP

## 1.1. Chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Wbrew ogromnemu postępowi technicznemu i terapeutycznemu w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek (SNN) u dzieci i osób dorosłych nadal dużym problemem pozostaje zapewnienie tym pacjentom długoletniego przeżycia bez powikłań. Poprawa rokowania u dzieci i młodzieży z upośledzeniem funkcji nerek wymaga rozpoznania i skutecznego leczenia tych powikłań przewlekłej choroby nerek (PChN), które są czynnikami obciążającymi odległe rokowanie. Jak wynika z danych amerykańskich, szacowany czas przeżycia dializowanych dzieci jest o 40–60 lat krótszy od dobranych pod względem wieku i rasy rówieśników [1]. Złotym standardem leczenia SNN jest przeszczepienie nerki. Dzieci po przeszczepieniu nerki żyją średnio 20–25 lat krócej od zdrowych rówieśników [2]. Podobne dane przedstawili McDonald i Craig dla populacji Australii i Nowej Zelandii. Przeżycie osób, które rozpoczęły terapię nerkozastępczą przed 20. rokiem życia, wynosiło 79% po 10 latach i 66% po 20 latach. Szczególnie zagrożone zgonem były dzieci rozpoczynające terapię nerkozastępczą w pierwszym roku życia. Ryzyko zgonu w tej grupie wiekowej było 4-krotnie wyższe niż u dzieci rozpoczynających dializoterapię w wieku od 15 do 19 lat [3]. Jak wynika z analizy Reiss i wsp., wskaźnik śmiertelności u dzieci z PChN w populacji niemieckiej wynosił 6,6 na 100 pacjentolat w latach 1969–1978 i 2,9 w latach 1989–1992 [4].

Amerykańska grupa robocza *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDO-QI) zaproponowała w 2002 roku definicję przewlekłej choroby nerek na określenie wieloobjawowego zespołu chorobowego będącego skutkiem uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów. Za kryteria rozpoznania PChN uznano: (1) uszkodzenie nerek utrzymujące się przez okres co najmniej 3 miesiące i cechujące się zaburzeniami struktury lub funkcji nerek, na co wskazują nieprawidłowości w składzie krwi lub moczu bądź nieprawidłowe wyniki badań obrazowych i (2) kryterium przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przez ≥ 3 miesiące, z uszkodzeniem nerek lub bez. Podział w zależności od stopnia zaawansowania uszkodzenia nerek na stadium od 1 do 5 odpowiada dawnej klasyfikacji przewlekłej niewydolności nerek. I tak, stadium 1 (GFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) to uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym GFR – często na tym etapie występuje hiperfiltracja, a obserwowane objawy są związane z podstawową chorobą

nerek. Stadium 2 cechuje uszkodzenie nerek z niewielkim spadkiem GFR (60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W stadium 3 (GFR = 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pojawiają się stopniowo zaburzenia metaboliczne charakterystyczne dla mocznicy, nasilające się z postępem choroby w stadium 4 (GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Spadek GFR poniżej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stadium 5) kwalifikuje pacjenta do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [5]. Zaawansowana przewlekła choroba nerek w stadium 5 jest również określana schyłkową niewydolnością nerek – SNN (ang. *end-stage renal disease* – ESRD).

Do określenia funkcji nerek powszechnie stosowane jest oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy i wyliczanie wskaźnika GFR. Zależność stężenia kreatyniny od masy mięśniowej oraz różnice w reabsorpcji cewkowej powodują ograniczone stosowanie tego wskaźnika w różnych stanach patologicznych. Coraz szersze zastosowanie w badaniach naukowych i praktyce klinicznej znajduje oznaczanie surowiczego stężenia cystatyny C – inhibitora proteazy cysteinowej. Cystatyna C produkowana jest przez wszystkie komórki jądrzaste organizmu i bierze udział w katabolizmie białek. Wytwarzanie cystatyny C w organizmie utrzymuje się na stałym poziomie. Częsteczka cystatyny C podlega swobodnej filtracji w kłębuszkach nerkowych i nie jest wtórnie reabsorbowana do krwiobiegu – właściwości te pozwalają na zastosowanie oznaczeń cystatyny C w surowicy jako markera funkcji nerek. W badaniu *Cardiovascular Health Study* stwierdzono liniowy związek między stężeniem cystatyny C i ryzykiem zgonu u osób starszych [6]. W badaniu prospektywnym u osób dorosłych z niewydolnością serca liczba zdarzeń sercowych była znamienne wyższa w grupie pacjentów z podwyższonym stężeniem cystatyny C w surowicy ( $\geq 1,0$  ng/ml) w porównaniu z grupą chorych z prawidłowym stężeniem cystatyny C ( $< 1,0$  ng/ml) [7]. Mitsniefes i wsp. wykazali u dzieci z PChN w stadium 2–4, iż podwyższone stężenie cystatyny C korelowało ze wskaźnikami dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca, czego nie obserwowano dla stężenia kreatyniny w surowicy i dla GFR [8].

U osób dorosłych najczęstszą przyczyną rozwoju PChN jest cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze – choroby, które równocześnie wpływają niekorzystnie na układ krążenia. W momencie rozpoznania upośledzenia funkcji nerek u pacjentów dorosłych często stwierdza się cechy miażdżycy i uszkodzenia serca. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek w populacji dziecięcej wynosi od 1,5 do 3 przypadków na milion osób poniżej 16. roku życia [9]. U dzieci główną przyczyną PChN są wady nerek i dróg moczowych (*congenital abnormalities of kidney and urinary tract* – CAKUT), następnie kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół hemolityczno-mocznicowy i inne rzadkie choroby (np. cystynoza, zespół pażnokciowo-rzępkowy).

Rozległe badania na dużych grupach osób dorosłych pozwoliły na wyodrębnienie czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od stopnia PChN, jak również wykazały liczne, wzajemne zależności pomiędzy uszkodzeniem nerek i układu sercowo-naczyniowego [10, 11]. Na tej podstawie wyodrębniono nową gałąź wiedzy medycznej – kardionefrologię. Wzajemny wpływ układu krążenia na nerki i upośledzenia funkcji nerek na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych określono zespołem sercowo-nerkowym. Zaburzenia czynności nerek powodują zmiany adaptacyjne w układzie krążenia, a nieprawidłowa funkcja układu krążenia skutkuje zmianami czynnościowymi w nerkach. Przewlekła niewydolność krążenia (PNK) poprzez upośledzenie przepływu nerkowego krwi powoduje zmniejszenie filtracji kłębuszkowej. Upośledzenie funkcji nerek uruchamia wiele mechanizmów prowadzących do uszko-

dzenia serca i naczyń – powoduje aktywację współczulnego układu nerwowego, układu renina–angiotensyna–aldosteron i procesu zapalnego, gromadzenie toksyn mocznicowych o działaniu kardiogennym, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i inne związane ze zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej. Grupa robocza *Acute Dialysis Quality Initiative* opublikowała w 2010 roku konsensus dotyczący definicji, epidemiologii, prewencji i leczenia zespołu sercowo-nerkowego [12]. Uszkodzenie serca w przebiegu przewlekłej choroby nerek określono jako przewlekły zespół nerkowo-sercowy (typ 4). Autorzy zalecają ocenę stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP), N-końcowego fragmentu proBNP (NT-proBNP) i białka C-reaktywnego (CRP) jako biomarkerów sercowych oraz stężenia kreatyniny, cystatyny C, kwasu moczowego i wyliczonego GFR do oceny funkcji nerek. Postulowane patomechanizmy dysfunkcji narządów w tym zespole to przewlekły proces włóknienia w nerkach i sercu, przerost lewej komory serca, rosnąca sztywność naczyń, retencja sodu i płynów oraz czynniki neurohormonalne, proces zapalny i stres oksydacyjny.

U osób dorosłych ryzyko sercowo-naczyniowe jest podwyższone już na wczesnych etapach PChN i w stadium 1 choroby nerek zależy od nasilenia białkomoczu, w stadium 2 jest 1,5 raza wyższe niż w ogólnej populacji, a w stadium 3 wzrasta 2–4-krotnie. W stadium 4 PChN ryzyko chorób serca i naczyń jest od 4 do 10 razy wyższe, a u pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego nawet 20–1000-krotnie przekracza ryzyko u zdrowych osób [13]. W metaanalizie obejmującej wyniki 39 badań klinicznych i ponad 1,37 miliona uczestników wykazano, iż ryzyko zgonu rosło wykładniczo z pogarszaniem się funkcji nerek [14]. Przyczyną 58% zgonów były zdarzenia sercowo-naczyniowe. Autorzy zwrócili również uwagę na fakt, iż ryzyko zgonu związanego z chorobą nerek było istotnie wyższe dla populacji niskiego ryzyka – osób młodych. W szeroko zakrojonym badaniu populacyjnym o średnim czasie obserwacji 2,8 roku współczynnik ryzyka (*hazard ratio*) zgonu wynosił 1,2 dla PChN w stadium 2; 1,8 w stadium 3; 3,2 w stadium 4 i 5,9 dla  $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [15]. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych również wzrastało ze spadkiem GFR i wynosiło 1,4 w stadium 2 PChN; 2 w stadium 3; 2,8 w stadium 4 i 3,4 w stadium 5. Badanie to udowodniło zależność pomiędzy postępem PChN i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego.

W badaniu VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*) 2-letnią obserwacją objęto 14,5 tysiąca pacjentów z zawałem mięśnia sercowego powikłanym niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory serca [16]. Ryzyko zgonu i złożonego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponownego zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, udaru mózgu i resuscytacji po zatrzymaniu krążenia wzrastało z obniżaniem się wyliczonego GFR. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż zależność ta występowała od stosunkowo wysokiej wartości GFR – tj.  $81 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  – poniżej której każdy spadek GFR o 10 jednostek był związany ze wzrostem wartości współczynnika ryzyka o 1,10 dla zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu tym wykazano również, że ryzyko hospitalizacji z przyczyn nerkowych u pacjentów z PChN było niższe niż ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Wielu autorów zwraca uwagę na to, że mimo wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego z postępem niewydolności nerek jedynie połowa pacjentów w zaawansowanym stadium PChN otrzymuje pełną kardioprotekcję. U pacjentów leczonych z powodu ostrej niewydolności serca nawet przejściowy wzrost stężenia kreatyniny o  $25 \mu\text{mol/l}$

lub więcej skutkował dłuższym czasem hospitalizacji i zwiększonym ryzykiem zgonu i ponownej hospitalizacji [17].

Za rozwój zmian w sercu i naczyniach u osób dializowanych odpowiedzialne są zarówno klasyczne czynniki ryzyka – płeć męska, wiek, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca, jak również specyficzne dla tej grupy chorych przewodnienie, zaburzenia elektrolitowe (w tym zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej), niedokrwistość, niedożywienie, stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny, hiperhomocysteinemia i toksemia mocznicowa [18]. Udowodniono również znaczący wpływ na rokowanie u chorych z PChN następujących czynników: przerostu lewej komory serca, objawowej miażdżycy, niewydolności serca, zwapnienia zastawek, podwyższonego stężenia troponin, peptydów natriuretycznych i białka CRP. W grupie dzieci z różnymi postaciami kłębuszkowego zapalenia nerek powikłania sercowe stwierdzono jedynie u pacjentów z ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (*focal segmental glomerulosclerosis* – FSGS), zakładając równoczesne działanie mechanizmów immunologicznych na nerki i serce [19]. Duża liczba potencjalnych czynników ryzyka utrudnia ocenę realnego zagrożenia chorobami sercowo-naczyniowymi u danego pacjenta. Ze względu na obecność dodatkowych, specyficznych dla danej metody leczenia nerkozastępczego czynników uszkadzających należy wyodrębnić grupę pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. W badaniu Wang i wsp. u osób dializowanych otrzewnowo niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu był brak diurezy resztkowej, przerost lewej komory serca i podwyższone stężenie CRP. Współwystępowanie wszystkich 3 czynników skutkowało 20% śmiertelnością roczną [20]. Herzog i wsp. ocenili rokowanie u ponad 34 tysięcy osób dorosłych, u których stwierdzono zawał mięśnia sercowego w trakcie leczenia dializoterapią. Śmiertelność z przyczyn sercowych wynosiła 40,8% po roku i 70,2% po pięciu latach obserwacji [21]. W innej grupie osób dorosłych leczonych przewlekłe hemodializami 40% pacjentów miało niedokrwinną chorobę serca, 19% zmiany w naczyniach mózgowych i 23% chorobę naczyń obwodowych [22].

U osób dorosłych choroby serca i naczyń często wyprzedzają rozwój PChN lub współlistnieją w momencie rozpoczynania leczenia nerkozastępczego. Dokładną ocenę wpływu moczniccy na rozwój chorób sercowo-naczyniowych u osób dorosłych może zaburzać fakt współlistnienia chorób towarzyszących, jak np. cukrzycy typu 2 (najczęstszej przyczyny SNN u dorosłych) lub miażdżycy poprzedzającej chorobę nerek. W badaniu obejmującym ponad milion osób Foley i wsp. porównali częstość występowania miażdżycy, niewydolności krążenia, konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej i zgonu w trakcie 2-letniej obserwacji. Badaną populację podzielono na 4 grupy: 1 – pacjenci bez PChN i bez cukrzycy, 2 – z cukrzycą, bez PChN, 3 – z PChN, bez cukrzycy i 4 – z PChN i cukrzycą. Współczynnik ryzyka wynosił w poszczególnych grupach dla miażdżycy: 1; 1,3; 1,16; 1,41, dla zastoinowej niewydolności krążenia: 1; 1,44; 1,28; 1,79 i śmierci: 1; 1,21; 1,38; 1,56. Podwyższone ryzyko zgonu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek mogło wynikać z przyspieszenia procesów miażdżycowych oraz niewydolności serca i było dodatkowo zwiększone, jeżeli PChN towarzyszyła cukrzyca [23].

Groothoff i wsp. przebadali grupę młodych osób dorosłych, które rozpoczęły leczenie nerkozastępcze w okresie dzieciństwa. Spośród 381 pacjentów zmarło 85 osób – główną przyczyną były choroby sercowo-naczyniowe, które odpowiadały za 41% zgonów [24]. Poddając analizie dane USRDS (*United States Renal Data System*), stwierdzono,



że ryzyko śmierci sercowej u dzieci i młodych dorosłych, którzy rozpoczęli leczenie nerkozastępcze w okresie dzieciństwa, było 1000-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji pediatrycznej [25]. Wśród przyczyn zgonów sercowo-naczyniowych, we wszystkich grupach wiekowych, dominowały zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca i kardiomiopatia. W najmłodszej grupie dzieci (w wieku od 0 do 4 lat) nagły zgon sercowy stwierdzano 5–10-krotnie częściej niż u dzieci starszych. Choroba wieńcowa i przewlekła niewydolność serca – główne przyczyny zgonów sercowo-naczyniowych u dorosłych – występują bardzo rzadko u osób poniżej 30. roku życia.

Badania u dzieci i młodzieży mogą dać pełniejszą odpowiedź na pytania o mechanizmy uszkodzenia serca i naczyń oraz ich progresję w niewydolności nerek. Ze względu na brak towarzyszących chorób u dzieci możliwe jest badanie związku pomiędzy czynnikami ryzyka a wskaźnikami uszkodzenia śródbłonna – wczesnego etapu procesu miażdżycowego. Z kolei czynnikami utrudniającymi ocenę jest zależność stężeń różnych substancji od wieku dziecka i mała liczebność grup chorych z przewlekłą chorobą nerek w populacji pediatrycznej (pacjenci w wieku 0–18 lat to około 1–2% populacji osób dializowanych).

## 1.2. Przerost lewej komory serca u dzieci i osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek

Przerost masy mięśniowej lewej komory serca (LK) jest istotnym subklinicznym uszkodzeniem narządowym w przebiegu nadciśnienia tętniczego i niezależnym czynnikiem ryzyka chorób serca i naczyń [26]. U osób dorosłych przerost lewej komory serca (PLK) zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążenia i nagłego zgonu. Do rozwoju koncentrycznego przerostu LK prowadzi zwiększenie obciążenia następczego, natomiast wzrost obciążenia wstępnego powoduje przerost ekscentryczny mięśnia lewej komory serca. Obydwa mechanizmy są odpowiedzialne za rozwój PLK u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Obciążenie następcze zwiększa się w wyniku nadciśnienia tętniczego, wzrostu sztywności naczyń i aktywności układu współczulnego. Z kolei typowe następstwa upośledzonej funkcji nerek – przewodnienie i niedokrwistość – prowadzą do zwiększenia obciążenia wstępnego. Nadwaga i otyłość oraz wzmożona aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron wpływają na obydwie patomechanizmy [27].

Liczne badania wykazały, że PLK występuje również u dzieci z upośledzoną funkcją nerek, a na jego rozwój wpływają podobne czynniki jak u osób dorosłych [28]. Najwięcej obserwacji dotyczy dzieci leczonych dializami – w tej grupie kumulują się zarówno zaburzenia związane z zaawansowaną mocznicą, jak również niekorzystne czynniki wynikające z metody dializoterapii, takie jak bioniezgodność płynów i błon dializacyjnych, aktywacja przewlekłego stanu zapalnego i stres oksydacyjny. W badaniach autorów amerykańskich 75% dzieci dializowanych wykazywało cechy przerostu lewej komory, z tego aż 41% ciężką postać PLK, z czym wiązał się 4-krotny wzrost ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej [29]. Johnstone i wsp. wykonali badania echograficzne w 3 grupach pacjentów z PChN: leczonych zachowawczo, dializowanych

otrzewnowo i po przeszczepieniu nerki [30]. Badacze wykazali, że cechy PLK występowały z dużą częstością we wszystkich grupach pacjentów z PChN. U dzieci i młodych osób, które nie osiągnęły stadium schyłkowej niewydolności nerek, obserwowano korelację pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy a zwiększoną masą LK.

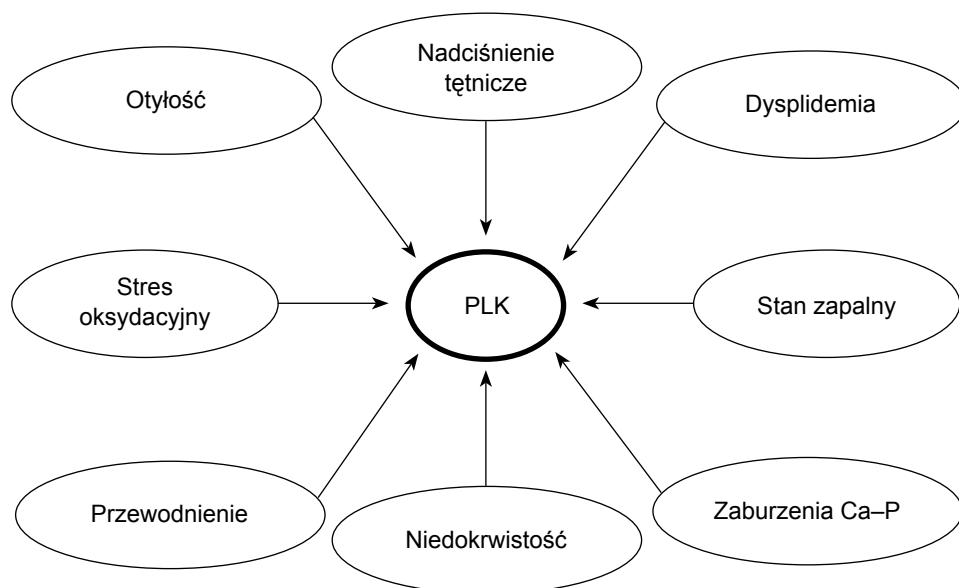
W ocenie przerostu lewej komory serca u dzieci należy uwzględnić fizjologiczny przyrost masy mięśniowej LK związany ze wzrastaniem. Do rozpoznania PLK u dzieci zaleca się ocenę wskaźnika masy lewej komory serca (*left ventricular mass index* – LVMI) według siatek centylowych [31].

W badaniu Mitsnefesa i wsp. częstość występowania PLK u dzieci z PChN w stadium 2–4 wzrosła w trakcie 2-letniej obserwacji z 20 do 39%. Aż  $\frac{1}{3}$  dzieci z wyjściowo prawidłowym indeksem masy lewej komory serca rozwinęła przerost LK po 2 latach. Niezależnymi czynnikami ryzyka przyrostu LVMI była jego niska wartość wyjściowa, obniżone stężenie hemoglobiny, wzrost stężenia parathormonu w trakcie obserwacji oraz ładunek (*load*) skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w nocy [32].

W badaniu populacyjnym *Framingham Heart Study* wykazano również wpływ zwiększonej masy mięśniowej lewej komory serca i przerostu LK na występowanie nagłego zgonu u osób dorosłych. W długoletniej obserwacji (średnio 10,3 roku) u osób z przerostem LK, po uwzględnieniu wpływu wieku, płci i innych czynników ryzyka, współczynnik ryzyka nagłego zgonu wynosił 2,16 [33].

Lepsza kontrola wolemii i ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów dializowanych może być ważna w zapobieganiu rozwojowi PLK i uzyskaniu regresji PLK serca [34]. Wyrównanie niedokrwistości, ścisła kontrola przewodnienia i nadciśnienia tętniczego oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i  $\beta$ -blokerów mają istotne znaczenie dla zapobiegania PLK. Przewodnienie jest uznawane za główny czynnik ryzyka rozwoju przerostu lewej komory serca i niewydolności krążenia u osób dorosłych poddawanych przewlekłej dializoterapii [35]. Kontrola wolemii ma więc kluczowe znaczenie dla dalszego rokowania u tych chorych. W celu poprawy rokowania młodych osób z SNN Groothoff i inni autorzy zaproponowali redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, unikanie leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym zawierających związki wapnia i prewencję przewlekłego stanu zapalnego [36].

Wybrane czynniki patogenetyczne o istotnym znaczeniu dla rozwoju powikłania w postaci przerostu lewej komory serca u pacjentów z uszkodzeniem funkcji nerek przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Wybrane czynniki patogenetyczne przerostu lewej komory serca u pacjentów z PChN

### 1.3. Klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Ocena ogólnego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u danego pacjenta może w znaczący sposób wpłynąć na rokowanie poprzez identyfikację poszczególnych czynników ryzyka i wdrożenie odpowiedniego leczenia. W latach dziewięćdziesiątych XX wieku do tzw. nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zaliczono przerost mięśnia LK, podwyższone stężenie homocysteiny, lipoproteiny A, triglicerydów i fibrynogenu w surowicy oraz stres oksydacyjny [37]. W licznych badaniach prospektywnych u osób dorosłych udowodniono wpływ poszczególnych czynników na zwiększenie ryzyka chorób serca i naczyń [38]. Fruchart i wsp. zaproponowali podział na stare, stare/nowe i nowe czynniki ryzyka miażdżycy. Do pierwszej grupy autorzy zaliczyli płeć, wiek, wczesne występowanie chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i HDL, nadciśnienie tętnicze (NT), palenie tytoniu i otyłość. Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi, zespół metaboliczny, cukrzycę, upośledzoną tolerancję glukozy i nieprawidłową glikemię na czczo określono jako stare/nowe czynniki ryzyka, natomiast do nowych zaliczono podwyższone stężenia apolipoproteiny B, A-I, triglicerydów (TGL), małych gęstych LDL, utlenionych cząsteczek cholesterolu LDL i przeciwciał przeciw oksydowanym LDL, lipoproteiny (a), homocysteiny i wysokoczułego CRP (hsCRP).

### 1.3.1. Nadciśnienie tętnicze

Główną przyczyną występowania wtórnego nadciśnienia tętniczego u dzieci są choroby nerek. Występuje ono zarówno w chorobach kłębuszków nerkowych (pierwotne i wtórne glomerulopatie), jak i obejmujących śródmiąszc nerki (przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, nefropatia refluksowa, zaporowa). Nadciśnienie tętnicze u dzieci obserwuje się już we wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek, a jego częstość wzrasta wraz z progresją choroby. Patogeneza rozwoju NT jest wieloczynnikowa. Do uznanych czynników patogenetycznych rozwoju NT należą: retencja wody i sodu z zaburzoną natriurezą ciśnieniową, wysoka aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron i układu współczulnego, zaburzenia czynności śródbłonna, stres oksydacyjny, wtórna nadczynność przytarczyc [39]. Zmniejszone wydzielanie enzymu produkowanego w nerkach – renalazy (oksydazy aminowej) jest odpowiedzialne za podwyższone stężenie amin katecholowych w surowicy [40]. Niedokrwienie mięszu nerek powoduje pobudzenie włókien aferentnych układu współczulnego. W PChN zaburzona jest równowaga pomiędzy substancjami o działaniu skurczającym (wzrost stężenia angiotensyny II i endoteliny I) i rozkurczającym naczynia (niedobór tlenu azotu i substancji wydzielanych w rdzeniu nerki: medullipiny i adrenomeduliny). Zwiększone stężenie parathormonu w surowicy powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia w komórkach mięśni gładkich naczyń, co skutkuje nadmiernym skurczem naczyń i zwiększeniem oporu obwodowego. Podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy jest jednym z niezależnych czynników ryzyka rozwoju NT, chorób nerek, serca i naczyń [41]. Kwas moczowy indukuje zmiany w tętniczkach doprowadzających i śródmiąszu nerek, zwiększa ekspresję czynników wzrostu i pobudza proliferację mięśniówki gładkiej naczyń. W małej grupie dzieci ze świeżo rozpoznanym pierwotnym NT włączono leczenie inhibitorem oksydazy ksantynowej – allopurinolem, uzyskując po miesiącu obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u wszystkich pacjentów, a u 4 z 5 jego normalizację [42].

Ze względu na częstość występowania, trudności w uzyskaniu skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego i jego powikłania NT stanowi poważny problem kliniczny. W badaniach prospektywnych (*Multiple Risk Factor Intervential Trial and the Modification of Diet in Renal Disease – MDRD Study*) udowodniono znaczący wpływ NT na progresję przewlekłej niewydolności nerek zarówno u dorosłych [43, 44] jak i u dzieci [45]. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Ameryce Północnej 54% dzieci z przewlekłą chorobą nerek miało ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe  $\geq 95$ . percentyla dla wieku, płci i wzrostu lub było leczonych z powodu NT. Autorzy zwracali uwagę na duży odsetek dzieci (37%) z nieleczonym lub słabo kontrolowanym NT i zalecali stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub leków blokujących receptor dla angiotensyny w celu poprawy skuteczności leczenia u dzieci z PChN [46]. Według danych *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) wśród 3743 dzieci i młodych dorosłych przewlekłe dializowanych odsetek pacjentów z NT wynosił 76,6% [47]. Normalizacji ciśnienia tętniczego krwi nie uzyskano aż u 57% chorych. U osób dorosłych z PChN kontrolę ciśnienia skurczowego osiągnięto u 49% pacjentów, ciśnienia rozkurczowego u 24%, a skuteczne obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego jedynie u 10% chorych [48].

W badaniu obejmującym 1921 pacjentów z różnymi chorobami nerek NT stwierdzono u 60,5% osób. Częstość jego występowania różniła się w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności nerek oraz rodzaju choroby nerek i osiągała 87% u osób z cukrzycą typu 2 i 74% u pacjentów ze zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek. Wraz z postępowaniem niewydolności nerek narastała częstość występowania nadciśnienia tętniczego – w grupie pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wynosiła 43%, u chorych z wartościami GFR pomiędzy 30 a 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – 79% i aż 83% u osób z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju NT u pacjentów z chorobami nerek były niewydolność nerek, wiek, cukrzyca, podwyższone stężenie triglicerydów oraz białkomocz [48].

Według danych *Mid European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group* (MEPPS) 40–50% dzieci europejskich dializowanych otrzewnowo wymagało leczenia hipotensyjnego, natomiast Tkaczyk i wsp. stwierdzili NT u 55% dzieci leczonych dializą otrzewnową [49]. U pacjentów ze stwierdzonym NT istotne znaczenie ma ocena dokonanych uszkodzeń narządowych, do których należą: przerost lewej komory serca, pogrubienie ściany naczyń ze zwiększeniem grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa (*intima media thickness* – IMT), mikroalbuminuria i zmiany naczyniowe na dnie oka [50, 51]. Nadciśnienie tętnicze i PLK okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych i w populacji ogólnej. W badaniu prospektywnym wykazano, iż skurczowe ciśnienie tętnicze u osób rozpoczynających leczenie dializą otrzewnową stanowiło istotny, niezależny czynnik ryzyka zgonu [52].

U pacjentów z chorobami nerek do prawidłowej oceny ciśnienia tętniczego krwi (CTK) zalecane są pomiary 24-godzinne ciśnienia tętniczego (*ambulatory blood pressure measurement* – ABPM) [53, 54]. Metoda ta pozwala na uzyskanie dużej liczby pomiarów w warunkach normalnej aktywności pacjenta oraz na ocenę dobowej zmienności CTK [55]. Pomiary te cechuje lepsza powtarzalność od pomiarów klinicznych oraz istotna statystycznie korelacja z uszkodzeniem narządowym [56]. U osób zdrowych przebieg krzywej CTK cechuje 2-krotny wzrost w ciągu dnia (w godzinach około 7 rano i 19 wieczorem) oraz nocny spadek CTK o co najmniej 10% wartości dziennych. Brak nocnego spadku CTK obserwowano w różnych postaciach wtórnego NT i u pacjentów z chorobami nerek [57]. Wraz z progresją PChN wzrastała częstość występowania braku spadku nocnego CTK (*non-dipper*) aż do 70% wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [58]. Autorzy hiszpańscy wykazali, iż nocne NT wyprzedza wystąpienie objawów nefropatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 i 2 [59]. Przyczyny braku spadku nocnego CTK nie są do końca poznane. Przypuszcza się, że za to zjawisko są odpowiedzialne zaburzenia w regulacji objętości płynów, nadmierna aktywacja układu współczulnego oraz wczesna neuropatia autonomiczna. Z jednej strony podwyższone CTK w nocy jest spowodowane uszkodzeniem nerek, z drugiej wzrost ciśnienia systemowego jest jednym z głównych czynników ryzyka postępującego uszkodzenia pozostałych funkcjonujących nefronów.

Pomiar 24-godzinny umożliwia również wykrywanie nadciśnienia tętniczego maskowanego, które rozpoznajemy, jeżeli wartości CTK w badaniu gabinetowym są prawidłowe, a w badaniu dobowym – podwyższone [60]. W grupie 592 dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 18 lat) częstość występowania maskowanego NT wyniosła 7,6% [61]. W porównaniu z grupą dzieci z prawidłowymi wartościami CTK pacjenci z przetrwa-

łym maskowanym NT i z progresją maskowanego do utrwalonego NT mieli znamienne wyższy indeks masy lewej komory serca (34,9 vs 29,6 g/m<sup>2,7</sup>) i istotnie częściej stwierdzano u nich przerost lewej komory serca (30% vs 0%). U dzieci z PChN maskowane nadciśnienie tętnicze było silnym, niezależnym predyktorem przerostu lewej komory serca [62].

W prospektywnym badaniu populacyjnym (*The Bogalusa Heart Study*) obejmującym 16 tysięcy osób, pozostających w obserwacji od 1973 roku przez średnio 30 lat, wykazano zjawisko *trackingu*. Występowanie określonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w okresie dzieciństwa jest silnym predyktorem utrzymywania się tych zaburzeń u osób dorosłych i ich skutków w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych [63]. Zjawisko to w różnym stopniu dotyczy określonych czynników ryzyka i jest najsilniej wyrażone dla otyłości. Nie tylko samo występowanie otyłości, ale również jej stopień u dziecka przekłada się na stopień otyłości u osoby dorosłej. Podobnie zachowuje się stężenie cholesterolu całkowitego i LDL, a w nieco mniejszym stopniu – stężenie TGL, HDL i wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy podkreślali fakt, że zjawisko *trackingu* dotyczy nie tylko poszczególnych czynników ryzyka, ale również zespołu tych czynników. Wspólne występowanie kilku czynników ryzyka od wieku dziecięcego i ich wieloletnie oddziaływanie na układ krążenia potęgowało ryzyko sercowo-naczyniowe. Otyłość utrzymująca się od dzieciństwa była istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju ekscentrycznego PLK w wieku dorosłym [64]. W populacji chińskiej wykazano istotny związek pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) a CTK u dzieci w wieku przedszkolnym. Wzrost BMI o jedną jednostkę był związany ze wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SCTK) o 0,56 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (RCTK) o 0,54 mm Hg u dzieci otyłych. W odniesieniu do dzieci bez otyłości wynosił odpowiednio 1,22 i 1,20 mm Hg [65]. Dzieci z otyłością i NT cechowało zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [66]. W badaniu Daniela i wsp., przeprowadzonym w grupie dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, płęć męska, wyższy wskaźnik BMI i niższa częstość akcji serca przy maksymalnym wysiłku były istotnymi czynnikami ryzyka ciężkiego PLK. Spośród 130 pacjentów w badanej grupie tylko 45% miało prawidłową masę lewej komory serca (< 90. percentyla) [67].

### 1.3.2. Hipercholesterolemia i dyslipidemia

W populacji ogólnej zaburzenia lipidowe są niekwestionowanym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. Aterogenna dyslipidemia charakteryzująca się współwystępowaniem zwiększonego stężenia triglicerydów, obniżonego stężenia cholesterolu HDL i obecnością tzw. małych gęstych cząsteczek LDL związana jest ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wczesne zmiany miażdżycowe w postaci nacieczeń tłuszczowych mogą występować również u dzieci.

W 1986 roku opublikowano wyniki badań autopsyjnych aorty i tętnic wieńcowych osób, które uczestniczyły w badaniu *Bogalusa Heart Study* i zmarły w wieku (średnio) 18 lat. Nacieki tłuszczowe w aorcie występowały znamienne częściej u Afroamerykanów i w całej grupie badanych silnie korelowały ze stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL, niezależnie od rasy, płci i wieku [68]. Stwierdzono również ujemną korelację

nacieków tłuszczowych aorty ze wskaźnikiem HDL/LDL + VLDL i tendencją do wyższego skurczowego CTK u osób z płytkami włóknistymi w tętnicach wieńcowych.

Zmodyfikowane w procesie oksydacji cząsteczki LDL nabierają właściwości cytotoksycznych dla komórek śródbłonna i poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych i czynników chemotaktycznych ułatwiają adhezję monocytów i ich migrację do ścian naczynia. Utlenione cząsteczki LDL wykazują duże powinowactwo do receptorów zmiatających na makrofagach i stymulują ich przekształcenie w komórki piankowe, inicjując procesy miażdżycowe.

Cholesterol HDL ma właściwości przeciwmiażdżycowe poprzez transport zwrotny cholesterolu z tkanek do wątroby, transport enzymów antyoksydacyjnych, aktywację syntazy tlenu azotu w śródbłonnku, hamowanie proliferacji i migracji mięśni gładkich oraz hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych.

W długoletniej obserwacji osób dorosłych bez objawów choroby wieńcowej (badanie ARIC) udowodniono wpływ takich czynników, jak wiek, płeć męska, cukrzyca, hipercholesterolemia i palenie papierosów na rozwój zwapnień w tętnicach wieńcowych – nieinwazyjnego markera miażdżycy naczyń wieńcowych [69]. W wieloczynnikowej analizie iloraz szans podwyższonego wskaźnika kalcyfikacji ( $\geq 100$  vs  $< 100$ ) był od 1,4 do 1,7 razy wyższy na 1 odchylenie standardowe (SD) wzrostu stężenia cholesterolu. Wskaźnik zwapnień w naczyniach wieńcowych korelował znamienne ze stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL, TGL, wskaźnikiem talia/biodro, liczbą paczek wypalanych papierosów na rok, cukrzycą, NT i ujemnie – ze stężeniem HDL. W populacji ogólnej nie udowodniono związku tzw. nietradycyjnych czynników ryzyka (np. stężenia insuliny, trombomoduliny, CRP, ICAM-1) z rozwojem miażdżycy.

#### 1.4. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego związane z mocznicą

Jednym z głównych patomechanizmów związanych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjentów z uszkodzeniem funkcji nerek jest przyspieszenie procesów miażdżycowych. Miażdżycą jest dynamicznym, przewlekłym procesem zapalnym toczącym się w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic, w którym uczestniczą komórki śródbłonna, miocytów gładkich, makrofagów, limfocytów, fibroblastów i płytek krwi oraz wytwarzane przez nie czynniki (cytokiny, adhezyny, czynniki wzrostowe). Proces ten jest związany z odkładaniem się lipidów i soli wapnia, co w konsekwencji prowadzi do powstania blaszki miażdżycowej [70]. Ocena grubości warstwy wewnętrznej i środkowej (*intima media thickness* – IMT) jest czułym markerem wczesnej waskulopatii i odzwierciedla wczesne zmiany miażdżycowe w warstwie wewnętrznej oraz przebudowę (remodeling) warstwy środkowej spowodowane NT. We wspólnej pracy badacze polscy i niemieccy wyznaczyli siatki centylowe dla wartości IMT u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 20 lat [71]. W tej grupie dzieci zdrowych IMT korelowało dodatnio ze wzrostem, skurczowym CTK oraz BMI. Persson i wsp. wykazali znamienne korelację pomiędzy pomiarem IMT w badaniu ultrasonograficznym a oceną naczyń w mikroskopie świetlnym. W kolejnej części badania wykazano przyrost grubości warstwy wewnętrznej i środkowej naczyń zależny od stopnia zaawansowania miażdżycy, wyra-

zonej liczbą płytek miażdżycowych [72]. IMT wzrastało również z liczbą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ocenianego w skali Framingham.

Badacze amerykańscy porównali IMT w grupie dzieci z NT przed włączeniem leczenia hipotensyjnego z grupą kontrolną dzieci zdrowych, wykazując znamienne korelację IMT z wiekiem, wzrostem, masą ciała, BMI i skurczowym ciśnieniem tętniczym. Dzieci z NT miały wyższą wartość IMT niż dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (0,62 vs 0,53 mm), a dzieci z nadwagą wyższe wartości IMT w porównaniu z grupą o prawidłowej masie ciała (0,63 vs 0,54 mm). Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej najsilniej korelowała z BMI. Badania te potwierdziły związek pomiędzy występowaniem waskulopatii u dzieci z obecnością uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – NT i otyłością [73].

W badaniu autopsyjnym aorty i tętnic wieńcowych dzieci i młodych osób dorosłych wykazano związek pomiędzy liczbą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego a stopniem zaawansowania miażdżycy u osób bez objawów klinicznych. Z natężeniem zmian miażdżycowych korelowały takie czynniki, jak BMI, skurczowe i rozkurczowe CTK, stężenie cholesterolu całkowitego, TGL, cholesterolu LDL i HDL [74]. Wykazano również wzrost wartości IMT u dzieci z cukrzycą i hipercholesterolemią w porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych [75]. Zwiększoną sztywność naczyń stwierdzono w grupie dzieci hemodializowanych w wieku (średnio) 14 lat [76]. W porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych pacjenci hemodializowani mieli istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, LVMI i IMT tętnic szyjnych.

Fizjologiczny przyrost mięśnia sercowego ze wzrostem dziecka jest postacią przerostu związanego ze zwiększonym obciążeniem objętościowym i charakteryzuje się proporcjonalnym przyrostem grubości ścian i promienia lewej komory serca. Patologiczny PLK u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie jest skutkiem jedynie przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego, ale wynika również z wpływu czynników wzrostowych i hormonalnych [77].

#### 1.4.1. Markery dysfunkcji śródbłónka

Komórki śródbłónka pełnią kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naczyń i poprzez syntezę i uwalnianie takich substancji, jak tlenek azotu, prostacyklina, trombomodulina i tkankowy aktywator plazminogenu, regulują rozszerzanie naczyń, fibrylizację oraz hamują procesy zakrzepowe [78, 79]. Uszkodzenie śródbłónka powoduje zmniejszone uwalnianie substancji ochronnych i równocześnie zwiększone uwalnianie substancji o przeciwnym działaniu – endoteliny I, angiotensyny II, PAI-1 i czynnika von Willebranda, co skutkuje wazokonstrykcją, aktywacją płytek, działaniem prozakrzepowym i antyfibrinolitycznym.

ADMA (*asymmetrical dimethylarginine*) jest endogennym inhibitorem syntazy tlenu azotu i wskaźnikiem dysfunkcji śródbłónka. Obniżona biodostępność aktywnego tlenu azotu powoduje upośledzone rozszerzanie naczyń zależne od śródbłónka i wpływa na progresję uszkodzenia naczyń. Tlenek azotu spełnia również istotną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej poprzez hamowanie agregacji płytek, migracji leukocytów, adhezji komórek i proliferacji mięśni gładkich naczyń. U zdrowych ochotników podaż dożylna ADMA skutkowała istotnym obniżeniem rzutu serca i wzrostem systemowego oporu naczyniowego z podwyższeniem średniego ciśnienia



tętniczego krwi oraz zmniejszonym nerkowym wydalaniem sodu [80]. Wyliczony czas półtrwania ADMA wynosił 23,5 min. U osób bez objawów klinicznych choroby naczyń wieńcowych i obwodowych stężenie ADMA korelowało z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych – z wiekiem, średnim ciśnieniem tętniczym (*mean arterial pressure* – MAP) i wskaźnikiem tolerancji glukozy oraz istotnie korelowało z IMT [81]. W badaniu prospektywnym grupa badaczy włoskich udowodniła związek pomiędzy podwyższonym stężeniem ADMA w surowicy pacjentów hemodializowanych a zwiększonym ryzykiem zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych [82]. Czas obserwacji wynosił średnio 33,4 miesiąca, w tym okresie zmarło 83 z 225 pacjentów, z tego 64% z przyczyn sercowo-naczyniowych. W analizie wieloczynnikowej stężenie ADMA korelowało ze stężeniem fibrynogenu i albuminy w surowicy. Za górny zakres normy stężenia ADMA uznano 90. percentyl dla zdrowych osób dorosłych, odpowiadający stężeniu 2,2  $\mu\text{mol/l}$ . W modelu Cox niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w tym badaniu było podwyższone stężenie ADMA, wiek, płeć męska, cukrzyca, stężenie albuminy w surowicy i CRP [82]. Wśród zdarzeń sercowo-naczyniowych dominował udar mózgu (11%), arytmia (9%), zawał mięśnia sercowego (8%), niewydolność krążenia (8%), rzadziej obserwowano nagłą śmierć sercową (2%) i zakrzepy żyłne (1%). W grupie 600 osób z cukrzycą typu 1 o długoletnim przebiegu (średnio 28 lat) wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu ADMA pomiędzy osobami z nefropatią cukrzycową a pacjentami z normoalbuminurią (0,46 vs 0,4  $\mu\text{mol/l}$ ) [83]. Stężenie ADMA było również istotnie wyższe u pacjentów z nefropatią i zawałem mięśnia sercowego lub udarem mózgu w wywiadzie w porównaniu z chorymi bez zdarzeń sercowo-naczyniowych (0,48 vs 0,46  $\mu\text{mol/l}$ ). Autorzy podkreślili fakt, iż stężenie ADMA wzrastało już we wczesnej fazie cukrzycowej choroby nerek – przy  $\text{GFR} < 76 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Na wczesnych etapach procesu miażdżycowego dochodzi do aktywacji cząsteczek adhezyjnych, które promują adhezję monocytów do ściany naczyń i ich migrację do błony wewnętrznej. W wyniku przewlekłego procesu zapalnego na komórkach śródbłónka dochodzi do wzrostu ekspresji cząsteczek adhezyjnych należących do rodziny immunoglobulin: ICAM-1 (międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1) i VCAM-1 (naczyniowa cząsteczka adhezyjna). W pracy Ridkera i wsp. rosnące stężenie rozpuszczalnej cząsteczki adhezyjnej sICAM było jednym z istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet w wieku postmenopauzalnym, które wzrastało 2,6-krotnie pomiędzy najniższym i najwyższym kwartylem [84].

Trombomodulina (TM) jest glikoproteiną przezbłonową zbudowaną z 5 domen. Jej działanie antykoagulacyjne polega na wiązaniu trombiny i aktywacji białka C. Aktywne białko C, poprzez degradację aktywnego czynnika V i VIII oraz inaktywację inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu, powoduje przerwanie kaskady krzepnięcia. Trombomodulina wykazuje również aktywność przeciwzapalną. W przypadku uszkodzenia komórek śródbłónka fragment zewnątrz błonowy ulega odłączeniu i może być oznaczany jako frakcja rozpuszczalna (*soluble TM* – sTM), a cząsteczka TM traci swoje właściwości wazoprotekcyjne.

Do markerów uszkodzenia śródbłónka zaliczany jest również czynnik von Willebranda – glikoproteina produkowana przez komórki śródbłónka i megakariocyty. Jest on kofaktorem adhezji płytek do kolagenu podśródbłonkowej tkanki łącznej, przez co wywiera działanie prozakrzepowe. W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) pacjenci z NT i uszkodzeniem narządowym mieli znamienne wyższe

stężenie czynnika von Willebranda w porównaniu z pacjentami z NT bez uszkodzeń narządowych (137 vs 125 IU/dl). Po 6 miesiącach intensywnego leczenia uzyskano redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego i spadek stężenia czynnika von Willebranda, co wskazywało na poprawę funkcji śródbłonna [85].

Innym markerem i równocześnie czynnikiem uszkadzającym komórki śródbłonna jest kwas moczowy, którego działanie polega na stymulacji układu renina–angiotensyna i proliferacji komórek mięśniówki gładkiej naczyń oraz hamowaniu śródbłonkowej produkcji tlenu azotu [86].

Zwiększone wydalenie albuminy z moczem jest nie tylko objawem choroby nerek, ale również wykładnikiem uogólnionej dysfunkcji śródbłonna i wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Ze względu na trudności techniczne w uzyskaniu dobowej zbiórki moczu w badaniach klinicznych coraz powszechniej stosowany jest wskaźnik stężenia albuminy do kreatyniny w pierwszej porannej porcji moczu. W badaniu duńskim mikroalbuminuria ( $> 0,65$  mg/mmol) zwiększała istotnie ryzyko niedokrwiennej choroby serca, niezależnie od innych czynników ryzyka miażdżycy [87].

#### 1.4.2. Nieswoisty stan zapalny

W licznych badaniach wykazano obecność podwyższonych stężeń markerów stanu zapalnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i osób dializowanych [88]. Najczęściej używanym markerem przewlekłego stanu zapalnego w praktyce klinicznej jest stężenie CRP [89]. Białko CRP jest pentamerem produkowanym w wątrobie pod wpływem interleukiny (IL) 6 i czynnika martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ). W wielu badaniach wykazano korelację pomiędzy stężeniami cytokin stymulujących wydzielanie CRP a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Mendall i wsp. stwierdzili związek między stężeniem TNF $\alpha$  u mężczyzn a wskaźnikiem otyłości – BMI i przewlekłym stanem zapalnym w postaci infekcji *Helicobacter pylori*. Natomiast stężenie IL-6 korelowało z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego – z paleniem tytoniu i wiekiem. Podwyższone stężenia TNF $\alpha$  i IL-6 korelowały niezależnie z nieprawidłowym wynikiem badania EKG [90]. W badaniu prospektywnym, obejmującym ponad 28 tysięcy kobiet w okresie pomenopauzalnym, oceniano związek pomiędzy stężeniem markerów zapalnych a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w 3-letnim okresie obserwacji [84]. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka okazało się stężenie hsCRP i wskaźnik cholesterol całkowity/HDL. Kobiety, u których stężenie hsCRP mieściło się w najwyższym kwartylu, miały 4,4-krotnie wyższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych od kobiet z hsCRP w najniższym kwartylu. Autorzy zaproponowali włączenie pomiarów hsCRP do badań skriningowych (opartych dotychczas na ocenie lipidogramu) do identyfikacji kobiet o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym. U dzieci brazylijskich z PChN leczonych zachowawczo i dializoterapią średnie stężenie CRP wynosiło  $3,4 \pm 6,5$  mg/l i aż 41% pacjentów miało CRP  $> 1$  mg/l [91].

Aktywacja komplementu jest postulowanym mechanizmem wpływu CRP na rozwój miażdżycy [92]. Przewlekły stan zapalny wydaje się również odpowiedzialny za hiperinsulinizm i zwiększoną oporność na insulinę u dzieci z PChN [93]. Grupa ekspertów zaliczyła hsCRP do markerów dysfunkcji śródbłonna i stanu zapalnego naczyń [94].

Fibrynogen jest głównym białkiem prokoagulacyjnym osocza i ważną determinantą lepkości krwi, może też stanowić kofaktor agregacji płytek. Podobnie jak CRP fibryno-

gen jest zaliczany do białek ostrej fazy i jego stężenie zwiększa się w ostrych infekcjach. Zwiększone stężenie fibrynogenu u pacjentów bez cech infekcji jest również zaliczane do niezależnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W różnych badaniach za punkt odcięcia uznano stężenie 3,5 g/l [95]. Zwapnienia tętnic wieńcowych (*coronary artery calcification* – CAC) uznawane są za wskaźnik przedklinicznej miażdżycy tętnic wieńcowych. W grupie osób w średnim wieku i z wysokim wskaźnikiem CAC stwierdzono znamienne wyższe BMI, skurczowe CTK, palenie tytoniu i wyższe stężenie fibrynogenu w osoczu w porównaniu z grupą z niewykrywalnym CAC w badaniu *Electron Beam Computed Tomography* (EBCT) [96]. U mężczyzn wzrost stężenia fibrynogenu o 1 SD zwiększał iloraz szans wysokich wartości CAC do 1,6, a u kobiet do 2,5.

### 1.4.3. Stres oksydacyjny

Zaburzenie równowagi między procesami tworzenia wolnych rodników tlenowych i ich usuwania z przewagą produkcji reaktywnych form tlenu określamy mianem stresu oksydacyjnego. Niekontrolowany wzrost stężenia wolnych rodników stanowi postulowany patomechanizm wielu chorób, takich jak cukrzyca, miażdżycy czy choroby nowotworowe. W warunkach fizjologicznych wolne rodniki tlenowe (ROS) i azotowe (RNS) są stale produkowane i służą obronie organizmu przed drobnoustrojami, mają również znaczenie w procesach gojenia tkanek i remodelingu [97]. Do reaktywnych form tlenu należą anion ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru i rodnik hydroksylowy. Rolę antyoksydantów w organizmie pełnią enzymy: dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, oksydaza, peroksydaza glutationu oraz mechanizmy nieenzymatyczne, takie jak glutation, witaminy E i C, jony magnezu, cynku, ferrytyna, transferryna, kwas moczowy i wiele innych. U pacjentów z PChN, leczonych zachowawczo i dializami, wykazano zarówno zwiększone wytwarzanie ROS i RNS, jak i zmniejszony potencjał antyoksydacyjny [98, 99].

Mueller i wsp., badając uszkodzenie DNA, wykazali istotnie wyższy stopień stresu oksydacyjnego u pacjentów hemodializowanych w porównaniu z grupą zdrowych wolontariuszy [100]. Podaż dożylna żelaza i rodzaj błony dializacyjnej miały istotny wpływ na wskaźniki stresu oksydacyjnego. Bardziej biokompatybilne błony polisulfonowe w mniejszym stopniu nasilały stres oksydacyjny niż błony kuprofanowe. W innym badaniu zaawansowane produkty oksydacji białek (*advanced oxidation protein products* – AOPP) znamienne korelowały z dawką podanego dożylnie żelaza i grubością kompleksu błona wewnętrzna i środkowa tętnicy szyjnej wspólnej [101]. Kaneda i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie AOPP u osób z niedokrwinną chorobą serca i u osób leczonych hemodializami. Należy podkreślić, iż stopień zaawansowania niedokrwiennej choroby serca korelował z kwartylami AOPP [102]. U pacjentów hemodializowanych stężenie dialdehydu malonowego (MDA) – wskaźnika peroksydacji lipidów – było istotnie wyższe niż u pacjentów z PChN leczonych zachowawczo oraz u osób zdrowych [103]. Z kolei stężenie antyoksydantu – dysmutazy nadtlenkowej – było obniżone. Połączenie zwiększonego stresu oksydacyjnego z zaburzeniami lipidowymi prowadzi do przyspieszenia procesów miażdżycowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Sakata i wsp. stwierdzili zwiększone gromadzenie AGEs w zmianach miażdżycowych – od zgrubienia błony wewnętrznej do płytki miażdżycowej – w aorcie osób

z SNN [104]. W badaniu pośmiertnym wycinków aorty wykryto zwiększoną zawartość pentozydyny i MDA we frakcji elastyny u osób hemodializowanych. Modyfikacja elastyny w procesach glikooksydacji i peroksydacji lipidów mogła prowadzić do nasilenia zmian naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [105].

Zmodyfikowana w procesie utlenienia cząsteczka LDL (oxLDL) nabiera właściwości aterogennych i staje się cytotoksyczna dla komórek śródbłonna naczyniowego, pobudza wzrost mięśni gładkich i przyciąga makrofagi. OxLDL hamuje również mobilność makrofagów, sprzyjając ich akumulacji i powstawaniu smugi tłuszczowej – wstępnego etapu procesu miażdżycowego.

#### 1.4.4. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Początkowo sądzono, iż zwapnienia naczyń nie występują u dzieci i młodzieży z przewlekłą chorobą nerek. Milliner i wsp. dokonali oceny objawów klinicznych, badań biochemicznych i autopsji 120 pediatrycznych pacjentów z niewydolnością nerek. W latach 1967–1983 śmiertelność u dzieci z SNN wyniosła w Los Angeles 22%. W badaniu autopsyjnym systemową kalcynozę stwierdzono u 36% pacjentów, a ogniskową u kolejnych 60%. Zwapnienia tkanek miękkich obserwowano najczęściej w naczyniach (30%), płucach (29%), nerkach (29%), sercu (19%) i błonie śluzowej żołądka (16%). Na rozwój tego powikłania najbardziej narażone były małe dzieci (0–2 lata) i pacjenci powyżej 12. roku życia, u których częstość występowania zwapnień narastała z wiekiem. Zwapnienia sercowo-płucne uznano za mające związek ze zgonem u 11 pacjentów. Autorzy wskazywali na rolę leczenia aktywnymi metabolitami witaminy D<sub>3</sub> w patogenezie zwapnień tkanek miękkich u dzieci z przewlekłą chorobą nerek [106].

Liczne badania wykazały istotny wzrost czynników nasilających zwapnienia naczyń, jak i niedobór inhibitorów kalcyfikacji u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek. Przypuszczalne patomechanizmy nasilonego zwapnienia naczyń w mocznicy to hiperfosfatemia i hiperkalcemia, czas trwania dializoterapii i choroby nerek, niskie stężenie fetuiny A w surowicy, dyslipidemia z podwyższonym stężeniem oxLDL, podwyższone stężenie CRP i innych markerów zapalnych oraz podwyższone stężenie homocysteiny [107, 108]. Jak wykazali Moe i Chen, podwyższone stężenie fosforanów i innych toksyn mocznicowych odgrywa rolę w transformacji komórek mięśniówki gładkiej naczyń w komórki podobne do osteoblastów, zdolne produkować kolagen i inne białka oraz mogące ulegać mineralizacji. Ważnym graczem w regulacji gospodarki fosforanowej jest czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), który po połączeniu z kofaktorem (białkiem klotho) blokuje kotransporter sodowo-fosforanowy typu 2a i 2c w komórkach nabłonkowych kanalka proksymalnego i zwiększa utratę fosforanów z moczem [109]. FGF23 zmniejsza syntezę aktywnej postaci witaminy D<sub>3</sub> w nerkach poprzez hamowanie 1- $\alpha$ -hydroksylazy 25OHD<sub>3</sub>. Stężenie FGF23 w surowicy zwiększa się u pacjentów z PChN w miarę spadku przesączania kłębuszkowego i może służyć jako marker retencji fosforanów oraz predyktor śmiertelności i rozwoju odpornej nadczynności przytarczyc. W grupie ponad 3 tysięcy osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek podwyższone stężenie FGF23 korelowało ze zwiększonym indeksem masy lewej komory serca i było czynnikiem ryzyka ekscentrycznego i koncentrycznego przerostu lewej komory [110].

Mitsneces i wsp. wykazali, że zmiany naczyniowe występowały u dzieci już na wczesnym etapie przewlekłej choroby nerek i korelowały z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Zwiększony iloczyn wapniowo-fosforanowy był niezależnym predyktorem wzrostu IMT, a podwyższone stężenie parathormonu – wzrostu wartości indeksu masy lewej komory serca [111]. Stosowanie dużych dawek zawierających wapń preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym z następową hiperkalce-mią okazało się jednym z zakładanych mechanizmów nasilonego zwapnienia naczyń u pacjentów z PChN (112).

#### 1.4.5. Zaburzenia stanu odżywienia

Niedożywienie jest często obserwowane u pacjentów dializowanych i wiąże się z gorszym rokowaniem [113, 114]. U chorych z niewydolnością nerek najczęściej występującą postacią zaburzonego stanu odżywienia jest niedożywienie białkowo-kaloryczne, wykrywane już w okresie przeddializacyjnym oraz u chorych dializowanych. Powszechnie używanym i łatwym do oznaczenia parametrem stanu odżywienia jest stężenie albuminy we krwi. Albumina w surowicy pełni również bardzo ważną rolę antyoksydacyjną. U pacjentów dializowanych oznaczanie całkowitej pojemności wiązania żelaza (*total iron-binding capacity* – TIBC) służy zarówno do oceny dostępności żelaza do erytropoezy, jak również do oceny stanu odżywienia [115].

U dzieci z upośledzoną funkcją nerek niedożywienie wraz z zaburzeniami metabolicznymi i hormonalnymi prowadzi do zmniejszenia tempa wzrastania i niskorosłości [116]. O rosnącym znaczeniu oceny stanu odżywienia w leczeniu pacjentów dializowanych świadczą wyniki badań wskazujących, iż różne wskaźniki stanu odżywienia znamienne korelują z przeżyciem pacjentów.

Obniżone stężenie albuminy u pacjentów dializowanych – zarówno w momencie rozpoczynania dializoterapii, jak i w trakcie leczenia nerkozastępczego – było jednym z najsilniejszych czynników ryzyka zgonu w tej grupie chorych [117]. Wong i wsp. objęli analizą dużą grupę dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek (1949 pacjentów) i wykazali, że zarówno niskie, jak i wysokie BMI zwiększało ryzyko zgonu [118]. Niedobór wzrostu był również istotnym czynnikiem ryzyka zgonu – każdy spadek wzrostu o 1 SD powodował zwiększone ryzyko zgonu o 14%. Hipoalbuminemia w momencie rozpoczynania dializoterapii stanowiła istotny i niezależny czynnik ryzyka zgonu. Wskaźnik zgonów zwiększał się z obniżaniem stężenia albuminy i wynosił 18,4 na 1000 pacjentolat przy stężeniu albuminy > 3,5 g/dl, 33,2 u pacjentów ze stężeniem albuminy w zakresie 3,1–3,5 g/dl i 46,9 przy stężeniu w zakresie 2,1–3,0 g/dl. Najwyższą śmiertelność obserwowano w grupie dzieci ze stężeniem albuminy poniżej 21 g/dl i wynosiła ona 48,7 zgonów na 1000 pacjentolat [119]. Analizując skład ciała u dzieci z PChN Nydegger i wsp. stwierdzili częste występowanie niedoboru wzrostu i zmniejszenie całkowitej zawartości białek w organizmie [120].

Analiza bioimpedancji elektrycznej (BIA) jest coraz szerzej stosowaną, nieinwazyjną metodą oceny składu ciała [121]. BIA pozwala na wyliczenie zawartości całkowitej wody ustroju, przestrzeni wodnych wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Grupa badaczy włoskich porównała pacjentów dorosłych z PChN bez objawów klinicznych i biochemicznych niedożywienia (stężenie albumin < 3,5 g/dl, BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>, podaż białka < 0,6 g/kg/d) z osobami zdrowymi.

Analizując wyniki badań bioimpedancyjnych, stwierdzono niższy kąt fazowy, większą zawartość całkowitej wody ustroju i niższą masę komórek u osób z upośledzoną funkcją nerek [122]. W 5-letniej obserwacji Leavey i wsp. wykazali istotny wpływ obniżonego stężenia albuminy i niskiego BMI na śmiertelność pacjentów leczonych hemodializami [123].

#### 1.4.6. Niedokrwistość

Niedokrwistość u pacjentów z PChN spowodowana jest zmniejszoną produkcją erytropoetyny, niedoborem żelaza, skróconym czasem przeżycia krwinek czerwonych i hamowaniem produkcji erytrocytów w szpiku przez toksyny mocznicowe. Objaw ten może się pojawiać już we wczesnych stadiach PChN. Częstość występowania niedokrwistości u dzieci narasta z postępem choroby nerek – od 18,5% w stadium 2 PChN do 68% w stadium 5 [124]. Niedokrwistość powoduje gorsze utlenowanie tkanek i uruchamia mechanizmy adaptacyjne, prowadzące do zwiększonej objętości osocza i zwiększonego obciążenia wstępnego lewej komory serca. Od czasu wprowadzenia do leczenia erytropoetyny w 1989 roku wzrosła skuteczność leczenia niedokrwistości i zdecydowanie zmniejszyła się liczba przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Podaż erytropoetyny z suplementacją żelaza pozwala na uzyskanie zalecanych przez *The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) stężeń hemoglobiny (11–12 g/dl) i wartości hematokrytu (33–36%) u większości pacjentów [125].

U dializowanych osób dorosłych Foley i wsp. wykazali przyrost masy LK o 10 g/m<sup>2</sup> na każdy spadek stężenia hemoglobiny o 1 g/dl w ciągu rocznej obserwacji [126].

#### 1.4.7. Przewodnienie

Przewodnienie jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych. Osiągnięcie suchej masy ciała w ośrodkach stosujących codzienną lub długą (7–8 godzin) hemodializę skutkuje uzyskaniem dobrej kontroli CTK, a nawet pozwala na odstawienie leków hipotensyjnych [127, 128]. U pacjentów dializowanych otrzewnowo z obniżeniem resztkowej funkcji nerek (GFR < 2 ml/min) stwierdzono większy stopień przewodnienia, wyrażony stosunkiem wody zewnątrzkomórkowej (ECW) indeksowanej do wzrostu, pomimo zwiększonego ładunku glukozy w płynie dializacyjnym i uzyskania większej ultrafiltracji niż w grupie z GFR > 2 ml/min. Ciekawą obserwacją było wykazanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem CRP i wskaźnikiem ECW/wzrost, co sugerowało związek pomiędzy przewodnieniem i stanem zapalnym [129].

Dzieci z przewlekłą chorobą nerek są szczególnie narażone na długotrwałe oddziaływanie różnorodnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co skutkuje wysoką chorobowością i śmiertelnością w wieku dorosłym. Istotny wpływ na odległe rokowanie pacjentów z PChN mają subkliniczne uszkodzenia serca i naczyń stwierdzane już w okresie dzieciństwa. Wczesne wykrycie patologii w układzie sercowo-naczyniowym stwarza szansę na rozpoczęcie adekwatnego postępowania, które może zapobiec wielu powikłaniom i poprawić rokowanie.

## 2. CELE PRACY

1. Analiza wpływu tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca oraz palenie tytoniu na przerost lewej komory serca u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.
2. Analiza wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego związanych z mocznicą, takich jak: dysfunkcja śródbłónka, przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niedokrwistość, przewodnienie oraz niedożywienie, na przerost lewej komory serca u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.
3. Analiza częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek.
4. Określenie zależności pomiędzy wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a parametrami funkcji nerek.
5. Ocena dynamiki zmian masy mięśniowej lewej komory serca w obserwacji rocznej.





### 3. MATERIAŁ I METODYKA

#### 3.1. Grupy badane

Do badania kwalifikowano dzieci z przewlekłą chorobą nerek będące pod stałą kontrolą Poradni Nefrologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Grupę badaną stanowiło 75 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Badania wykonywano w okresie od czerwca 2008 roku do lutego 2011 roku w 3 kolejnych turach, w odstępach rocznych. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej nr KBET/17/B/2006. Rodzice i pacjenci zostali poinformowani o celu i sposobie przeprowadzenia badania i podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Wśród chorób prowadzących do rozwoju PChN u badanych dzieci przeważały wady wrodzone układu moczowego: zastawka cewki tylnej (n = 15), hipo/dysplazja nerek (n = 9), agenezja jednej nerki w 2 przypadkach, zwyrodnienie torbielowate nerek (n = 9), nefropatia refluksowa (n = 6) i zaporowa (n = 3). Kolejną grupę stanowił zespół nerczycowy u 9 pacjentów: w tym na podłożu ogniskowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (n = 5), mezangialno-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (kzn), gwałtownie postępującego kzn i toczniowego kzn (n = 2). Do rzadszych przyczyn należały: uszkodzenie po chemioterapii (n = 4), zespół hemolityczno-mocznicowy (n = 4), nefronoftyza (n = 2), *vasculitis* (n = 1), kwasica metylomalonowa (n = 1), zespół paznokciowo-rzępkowy (n = 1), *neuroblastoma* z usunięciem jednej nerki, wycisowienie pęcherza moczowego, pierwotna niedoczynność przytarczyc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zespół suszonej śliwki, zespół Fanconiego, zespół Lowe'a, śródmiąższowe zapalenie nerek (n = 1) oraz przyczyna nieznana (n = 1).

#### 3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia

Kryterium włączenia był wiek: 0–21 lat i rozpoznana przewlekła choroba nerek.

Kryteriami wyłączenia były brak zgody pacjenta lub rodziców, wrodzona wada serca lub inna pierwotna choroba serca, ostra infekcja w trakcie wykonywania pomiarów, ciężkie uszkodzenie lub niewydolność innych narządów.

### 3.3. Metody badań

#### 3.3.1. Badania laboratoryjne

W dniu przyjęcia na oddział u wszystkich pacjentów (pozostających na czczo od 12 godzin) pobierano próbki krwi do badań podstawowych oraz dodatkowo 3 próbki (na skrzep, EDTA i cytrynian), które odwirowywano i odpowiednio osocze oraz surowicę zamrażano w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ . U dzieci dializowanych otrzewnowo próbki pobierano w trakcie planowych comiesięcznych wizyt kontrolnych, natomiast u dzieci hemodializowanych wszystkie badania wykonywano w dniu pomiędzy zabiegami hemodializy. Ilościowe oznaczanie stężeń mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego, albuminy, elektrolitów, cholesterolu całkowitego, HDL i triglicerydów w surowicy oraz stężenia białka w moczu wykonywano metodą suchej chemii w automatycznym analizatorze Vitros 5,1 FS firmy Johnson & Johnson. Stężenie cholesterolu LDL oznaczano bezpośrednio metodą mokrej chemii w automatycznym analizatorze Vitros 5,1 FS firmy Johnson & Johnson. Stężenie fibrynogenu oznaczano metodą Claussa w aparacie BCS XP firmy Siemens. Stężenie cystatyny C oznaczano metodą nefelometryczną (Daba Behring). Na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy wyliczano przesączanie kłębuszkowe (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) ze wzoru Schwartza [130] i Fillera [131].

Wzór Schwartza:

$$GFR = 0,413 \times \frac{\text{wzrost [cm]}}{\text{kreatynina } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]}$$

Wzór Fillera:

$$\log GFR = 1,962 + [1,123 \times \log \frac{1}{\text{cystatyna C}}]$$

W odstępach rocznych wykonywano oznaczenia stężeń substancji służących do oceny nasilenia stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłónka. Metodą ELISA oznaczano stężenie w surowicy: hsCRP, stosując zestaw firmy R&D Systems, USA; oxLDL (Mercodia Inc, Szwecja); ADMA (DLD Diagnostyka GMBH, Niemcy); ICAM-1 (R&D Systems, USA); trombomoduliny (American Diagnostica Inc., USA) oraz aktywność czynnika von Willebranda (Diagnostica Stago, Francja). Wszystkie oznaczenia (oprócz BNP) były wykonywane na czytniku do mikroplatek firmy Bio-Rad (Benchmark Microplate Reader). Zakresy normy podane przez producenta zestawów wynosiły dla ADMA 0,4–0,75  $\mu\text{mol/l}$  (czułość oznaczeń 0,05  $\mu\text{mol/l}$ ), dla trombomoduliny 4,0–5,35  $\text{ng/ml}$  u mężczyzn niezależnie od wieku i średnio 2,73  $\text{ng/ml}$  u kobiet w wieku 21–30 lat, dla czynnika von Willebranda 50–160%. Zawartość grup karbonylowych białek oznaczano spektrofotometrycznie, wobec próby ślepej, przy długości fali 360 nm na czytniku Benchmark Microplate Reader przy użyciu zestawu firmy Cayman Chemical Company, USA. Podana przez producenta zestawu zawartość grup karbonylowych białek wynosi 0,5–4,0  $\text{nmol/mg}$  białka.

Oznaczenie stężeń peptydu natriuretycznego typu B (BNP) wykonano w analizatorze AdviaCentaur, stosując metodę immunochemiczną z odczytem chemiluminescencyjnym. Za wartość prawidłową uznano zakresy stężeń BNP u zdrowych dzieci opublikowane w pracy Koch i Singer w zależności od wieku i płci: u dzieci < 11. r.ż.:  $8,5 \pm 7,5$  pg/ml dla dziewczynek i  $8,3 \pm 6,9$  dla chłopców, a u dzieci w wieku 11–17 lat:  $12,1 \pm 5,1$  dla dziewczynek i  $9,6 \pm 3,5$  pg/ml dla chłopców [132].

Ilościowe oznaczanie stężenia albuminy w moczu wykonywano metodą immunochemiczną ze znacznikiem izotopowym (Immunotech, Czechy).

### 3.3.2. Badania obrazowe

Badania echokardiograficzne wykonywał doświadczony kardiolog przy użyciu aparatu HP 5500 z głowicami typu S4 i S8, o zmiennej częstotliwości. U dzieci leczonych w programie przewlekłej hemodializoterapii badania echokardiograficzne wykonywano w dniu pomiędzy zabiegami hemodializy, a u dzieci dializowanych otrzewnowo w trakcie dziennej wymiany z małą objętością płynu dializacyjnego w jamie otrzewnowej.

Oceniano: rozkurczowy i skurczowy wymiar światła lewej komory (*left ventricular diastolic diameter* – LVDD; *left ventricular systolic diameter* – LVSD), rozkurczową grubość przegrody międzykomorowej (*interventricular septal thickness* – IST) i tylnej ściany lewej komory serca (*posterior wall thickness* – PWT). Wyniki tych pomiarów posłużyły do określenia frakcji wyrzutowej lewej komory wyrażającej czynność skurczową (*ejection fraction* – EF) oraz wskaźnika masy mięśniowej (*left ventricular mass index* – LVMI). Przy użyciu pulsacyjnej metody Dopplera określano rozkurczową szybkość przepływu krwi przez zastawkę dwudzielną (fale E i A) oraz czas relaksacji izowolumetrycznej (IRT), które następnie wykorzystano w ocenie funkcji rozkurczowej lewej komory. Masę lewej komory serca (*left ventricular mass* – LVM) wyliczano ze wzoru Devereux [133]:

$$LVM(g) = 0,8 \times \{1,04 \times (LVDD + PWT + IST)^3 - (LVDD)^3 + 0,6\}$$

Następnie indeksowano masę lewej komory, dzieląc przez wzrost (w metrach) podniesiony do potęgi 2,7 [134]:

$$LVMI = \frac{LVM}{wzrost^{2,7}}$$

Przerost lewej komory serca rozpoznawano, jeżeli wyliczone LVMI wynosiło > 95. percentyla dla płci i wieku według norm opublikowanych w 2009 roku przez Khoury i wsp. [135]. Wyliczano również stosunek LVMI do wartości 95. percentyla dla LVMI dla danego wieku i płci pacjenta ( $LVMI_{aktualne}/95. pc$ ). Ze względu na znaczną częstość występowania niedoboru wzrostu u dzieci z PChN dla każdego pacjenta wyliczano wiek wzrostowy (wiek, dla którego wzrost dziecka odpowiada 50. percentylowi wzrostu). Koncentryczny przerost LK rozpoznawano, gdy PLK towarzyszył wzrost względnej grubości ścian lewej komory (*relative wall thickness* – RWT) powyżej 95. percentyla dla wieku ( $nRWT > 0,375$ ) [136].

$$RWT = \frac{PWT + IST}{LVEDD}$$

Znormalizowany RWT wyliczano ze wzoru:

$$nRWT = RWT - 0,005 \times (wiek - 10)$$

U dzieci z prawidłową masą lewej komory serca i zwiększoną względną grubością ścian diagnozowano przebudowę koncentryczną LK.

Badania echokardiograficzne powtarzano w odstępach rocznych, analizując dynamikę zmian LVMI.

Grubość kompleksu błona wewnętrzna i środkowa tętnic szyjnych (cIMT) oceniano po badaniu echokardiograficznym przy użyciu głowicy naczyniowej 7–12 MHz. Pomiar wykonywano u dziecka w pozycji leżącej z lekko odchyloną głową. Wykonywano 5 pomiarów cIMT na ścianie tylnej tętnic szyjnych wspólnych na wysokości 1–2 cm poniżej rozwidlenia i wyliczano wartość średnią.

### 3.3.3. Badania antropometryczne i pomiary ciśnienia tętniczego krwi

W trakcie każdej wizyty u pacjentów wykonywano pomiary antropometryczne – masy ciała, wzrostu, obwodu talii i biodra. Masę ciała oceniano przy użyciu elektronicznej wagi krzesłkowej firmy UWE z dokładnością do 10 g. Pomiar wzrostu wykonywano przy użyciu stadiometru (SECA 214, Niemcy) z dokładnością do 1 mm u pacjentów w pozycji stojącej, wyprostowanej, bez obuwia. Wyliczano BMI, dzieląc masę ciała w kilogramach przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu.

Wykonano 3-krotne pomiary ciśnienia tętniczego metodą oscylometryczną przy użyciu aparatu Omron, stosując mankiety dobrane do wielkości ramienia pacjenta – szerokość mankieta co najmniej 40%, a długość mankieta 80–100% obwodu ramienia. Badania wykonywano po co najmniej 5-minutowym wypoczynku i 30 minutach od ostatniego posiłku z pomiarami CTK w odstępach od 1 do 2 minut. Dzieci znajdowały się w pozycji siedzącej, z plecami opartymi o oparcie krzesła, stopami opartymi na podłodze, a mankiety umieszczano na wysokości serca. Wyliczono średnią wartość ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego. Wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (*ambulatory blood pressure measurement* – ABPM) przy użyciu aparatu SPACELABS 90207 i odpowiednio dobranej wielkości mankieta. Pomiary CTK były wykonywane w odstępie 20 minut w ciągu dnia i co 30 minut w ciągu nocy. Za pomocą licencjonowanego programu do ABPM wyliczano średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego, rozkurczowego i średniego oraz częstości rytmu serca dla całej doby oraz dla okresu dziennego od godz. 8.00 do 22.00 i nocnego od godz. 0.00 do 6.00. Rozpoznawano nadciśnienie tętnicze, jeżeli wartości CTK były równe lub przekraczały 95. percentyl dla płci, wieku i wzrostu. Następnie wyliczano odsetek liczby pomiarów CTK skurczowego i rozkurczowego (ładunek SCTK i RCTK) przekraczających 95. percentyl dla płci, wieku i wzrostu [137]. Analizowano wartości pomiarów CTK mierzone i wyrażone w SD [138].

Badania bioimpedancji elektrycznej wykonano przy użyciu aparatu BIA 2000M i Nutri 2000 (firmy Data Input) z opcją wieloczęstotliwościową (1; 5; 50; 100 kHz) oraz

specjalnych elektrod do pomiaru bioimpedancji BIANOSTIC. Amplituda prądu pomiarowego wynosiła 0,8 mA. U wszystkich dzieci wykonano jednorazowo pomiary masy ciała i wzrostu na wadze lekarskiej oraz BIA w godzinach między 8.00 a 12.00. BIA mierzono w pozycji leżącej, po 5-minutowym odpoczynku. Metodą analizy BIA oceniano stan nawodnienia: całkowitą wodę ustroju w procentach masy ciała (*total body water* – TBW%), przestrzeń wodną pozakomórkową (*extracellular water* – ECW) i wewnątrzkomórkową (*intracellular water* – ICW) z wyliczeniem wskaźnika ECW/ICW oraz mierzono kąt fazowy.

ECW wyliczano ze wzoru Deurenberga i Schoutena [139]:

$$ECW = \frac{2728,1 \times H^2}{Z_1} + 3,08$$

gdzie:  $H$  – wzrost w metrach

$Z_1$  – impedancja dla częstotliwości 1 kHz

ICW wyliczano ze wzoru:

$$ICW = TBW - ECW$$

### 3.4. Analiza statystyczna

Porównanie zmiennych jakościowych (płeć, stosowanie leków hipotensyjnych itp.) przeprowadzono przy użyciu bezpośredniego testu Fishera lub testu chi kwadrat. W przypadku zmiennych ilościowych porównanie badanych grup przeprowadzono za pomocą analizy wariancji lub testu t-Studenta. W przypadku zmiennych o rozkładzie różnym od rozkładu normalnego wykorzystano test U Manna i Whitneya. Analizę korelacji przeprowadzono za pomocą testu Pearsona lub Spearmana (w zależności od charakteru rozkładu).

Analiza statystyczna została wykonana z użyciem programu komputerowego SAS (SAS 2006 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Różnice i zależności uznano za istotne statystycznie, jeżeli prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej wynosiło mniej niż 5% ( $p < 0,05$ ).



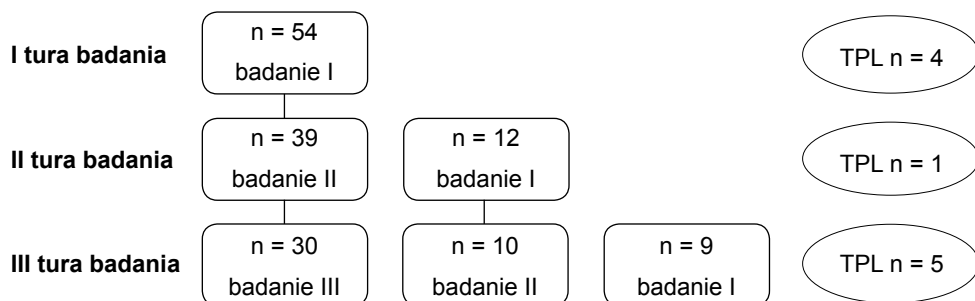
## 4. WYNIKI

### 4.1. Charakterystyka badanej populacji

W I turze obserwacji (przełom lat 2008 i 2009) wykonano badania w grupie 54 dzieci (35 chłopców i 19 dziewczynek) z przewlekłą chorobą nerek w wieku średnio 11,2 roku (0,7–20,7 roku), ze wzrostem średnio  $136 \pm 30$  cm (68,5–189 cm) i masą ciała średnio  $36,5 \pm 21$  kg (8,5–118 kg). Stężenie kreatyniny w surowicy w badanej grupie dzieci wynosiło średnio  $354,7 \pm 313,7$   $\mu\text{mol/l}$  (32–1151  $\mu\text{mol/l}$ ). Badaniami objęto 10 pacjentów leczonych dializą otrzewnową, dwóch chłopców leczonych przewlekłe hemodializami i czworo pacjentów po przeszczepieniu nerki.

W II turze badaniami objęto 51 dzieci – w tym 12 nowych pacjentów, a u 39 wykonano drugie badanie. W grupie przebadanej w 2. roku średni wzrost pacjentów wynosił  $141,3 \pm 27$  cm, masa ciała  $39,3 \pm 23$  kg, stężenie kreatyniny  $301 \pm 276$   $\mu\text{mol/l}$ . W grupie dzieci leczonych nerkozastępczo czworo pacjentów dializowanych otrzewnowo i dwoje hemodializowanych miało wykonane drugie badanie, kolejnych czworo pacjentów leczonych dializą otrzewnową i troje hemodializowanych dzieci miało wykonane pierwsze badanie. W tej turze przebadano jednego chłopca w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki.

W 3. roku obserwacji badania wykonano w grupie 49 pacjentów (badanie pierwsze u 9 dzieci, badanie drugie u 10 pacjentów i trzecie u 30 chorych). Przebadano czworo pacjentów leczonych dializą otrzewnową (u trojga dzieci badanie drugie, u jednego trzecie), dwoje poddawanych przewlekłej hemodializoterapii (u jednego dziecka badanie drugie i u jednego trzecie) i pięcioro po przeszczepieniu nerki (ryc. 2).



Ryc. 2. Badane grupy dzieci w kolejnych latach obserwacji

W sumie wykonano 154 zestawy badań u 75 pacjentów. Dalszej analizie poddano grupę 71 dzieci (27 dziewczynek i 44 chłopców) z pierwszorazową obserwacją, wykluczając czworo pacjentów, u których pierwsze badanie wykonano po przeszczepieniu nerki. Dzieci z funkcjonującym przeszczepem nerki ( $n = 10$ ) objęto osobną analizą ze względu na liczne czynniki zaburzające ocenę układu krążenia (wpływ leków immunosupresyjnych, problem kwalifikacji do stadium PChN – według stosowanego leczenia nerkozastępczego stadium 5, według eGFR np. 2). Czworo pacjentów z tej grupy było uprzednio leczonych metodą Automatycznej Dializy Otrzewnowej, pięcioro metodą hemodializoterapii, a jedno dziecko miało wykonane przeszczepienie wyprzedzające. Podstawowe dane kliniczne badanych dzieci przedstawia tabela 1.

Tabela 1

Podstawowe dane kliniczne badanej grupy 71 pacjentów z PChN

| Parametr                             | średnia | SD    | min.  | maks.  |
|--------------------------------------|---------|-------|-------|--------|
| Wiek (lata)                          | 11,04   | 4,99  | 0,7   | 18,59  |
| Masa ciała (kg)                      | 35,34   | 19,72 | 8,5   | 118,00 |
| Masa ciała (SD)                      | -1,02   | 1,81  | -7,96 | 3,12   |
| Wzrost (cm)                          | 135,74  | 28,09 | 68,5  | 189    |
| Wiek wzrostowy (lata)                | 9,27    | 4,54  | 0,5   | 18     |
| Wzrost (SD)                          | -0,96   | 1,58  | -5,12 | 2,15   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 17,6    | 3,9   | 11,4  | 34     |
| BMI (SD)                             | -0,52   | 1,53  | -6,64 | 3,54   |
| Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) | 1,13    | 0,42  | 0,41  | 2,52   |
| Obwód talii (cm)                     | 63,1    | 12,6  | 41    | 110    |
| Obwód talii (SD)                     | 0,20    | 1,53  | -3,96 | 5,57   |
| Obwód biodra (cm)                    | 70,32   | 15,05 | 43    | 122    |
| Czas trwania PChN (lata)             | 5,46    | 5,05  | -0,02 | 17,67  |

Tabela 2

Podstawowe dane kliniczne i parametry funkcji nerek w zależności od stadium PChN w badanej grupie 71 pacjentów

| Parametr                                      | Stadium PChN |       |       |       |
|---|--------------|-------|-------|-------|
|   | 1 + 2        | 3     | 4     | 5     |
| Liczba pacjentów                              | 11           | 19    | 17    | 24    |
| Wiek (lata)                                   | 9,87         | 11,05 | 11,29 | 11,37 |
| Wzrost (cm)                                   | 136,2        | 136,5 | 136,3 | 134,4 |
| Masa ciała (kg)                               | 40,9         | 34,4  | 38,1  | 31,5  |
| Mocznik (mmol/l)                              | 6,3          | 9,0   | 16,2  | 19,9  |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 66,4         | 122,4 | 258   | 614,9 |
| Cystatyna (mg/l)                              | 0,95         | 1,64  | 2,64  | 5,4   |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 81,6         | 42,6  | 20,1  | 10,2  |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | 108,7        | 59,5  | 31,9  | 16,3  |



W tabeli 2 przedstawiono średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, stężeń mocznika, kreatyniny, cystatyny C i eGFR w zależności od stadium PChN.

Tabela 3

Podstawowe dane kliniczne i parametry funkcji nerek u dzieci z PChN w stadium 5 w zależności od metody leczenia nerkozastępczego

| Parametr                                      | Metoda leczenia nerkozastępczego |       |        |
|---|----------------------------------|-------|--------|
|   | DO                               | HD    | TPL    |
| Liczba pacjentów                              | 14                               | 5     | 10     |
| Wiek (lata)                                   | 9,3                              | 14,3  | 12,9   |
| Wzrost (cm)                                   | 122,8                            | 143,7 | 139,35 |
| Wzrost (SD)                                   | -1,82                            | -2,43 | -1,55  |
| Masa ciała (kg)                               | 26,72                            | 33,84 | 43,15  |
| Masa ciała (SD)                               | -1,97                            | -3,33 | -0,95  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                      | 16,12                            | 16,23 | 20,25  |
| BMI (SD)                                      | -0,85                            | -1,77 | 0,10   |
| Mocznik (mmol/l)                              | 15,4                             | 17,1  | 8,2    |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 644,2                            | 634,5 | 76,8   |
| Cystatyna (mg/l)                              | 5,56                             | 5,94  | 1,23   |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 10,0                             | 11,0  | 74,7   |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | 16,5                             | 15,6  | 94,2   |

W trakcie obserwacji badaniami pierwszorazowymi objęto 14 dzieci dializowanych otrzewnowo i pięcioro leczonych w programie przewlekłej hemodializoterapii. W pierwszym roku po przeszczepieniu nerki przebadano 10 pacjentów w wieku średnio 12,9 roku, ze wzrostem średnio -1,55 SD i eGFR według Schwartz 74,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W grupie dzieci dializowanych otrzewnowo średni wiek wynosił 9,3 roku, wzrost -1,82 SD, masa ciała -1,97 SD, a średnie stężenie cystatyny C 5,56 mg/l. Dzieci hemodializowane były starsze (średni wiek 14,3 roku), wykazywały duży niedobór wzrostu (-2,43 SD), masy ciała (-3,33 SD) i BMI (-1,77 SD).

## 4.2. Ocena częstości występowania uszkodzeń serca i naczyń u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

### 4.2.1. Rejestracja i analiza powikłań klinicznych o charakterze sercowo-naczyniowym oraz zgonów w badanej grupie dzieci

W trakcie obserwacji stwierdzono dwa zgony – u dziecka z kwasicą metylomalonową, żywionego pozajelitowo, u którego w przebiegu posocznicy wystąpiła niewydolność krążeniowo-oddechowa, oraz nagły zgon u dziewczynki dializowanej otrzewnowo.

U 3,5-letniego chłopca wykonano kompleksowe badania w lutym 2009 roku, stwierdzając: hipercholesterolemię (cholesterol całkowity 6,22 mmol/l) oraz znacznego stopnia hipertriglicerydemię (8 mmol/l), obniżenie stężenia cholesterolu HDL (0,2 mmol/l) i wysokie stężenie cholesterolu LDL (2,95 mmol/l) oraz nadciśnienie tętnicze – CTK w pomiarze gabinetowym wynosiło 119/84, przekraczając znacznie 95. percentyl (110/66). W pozostałych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano istotnych odchyleń od normy. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono cech przerostu lewej komory serca ( $LVMI = 50,5 \text{ g/m}^{2.7}$ ; 95. percentyl dla płci i wieku =  $55,6 \text{ g/m}^{2.7}$ ), frakcja wyrzutowa wynosiła 58,8%, a wskaźnik E/A 1,75. Po 3 miesiącach pacjent został przyjęty w stanie ogólnym średnim, z dusznością, tachykardią. Z krwi wyhodowano *Enterococcus faecalis*. Pomimo intensywnego leczenia stan pacjenta ulegał pogorszeniu i w trakcie zakładania dostępu naczyniowego doszło do zatrzymania krążenia i oddechu.

W badaniu poprzedzającym zgon o 10 miesięcy (grudzień 2009) u dziewczynki występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w postaci hipercholesterolemii (cholesterol całkowity 7,46 mmol/l) i dyslipidemii z obniżeniem stężenia cholesterolu HDL (0,66 mmol/l) i wysokim stężeniem LDL (4,26 mmol/l) oraz hipertriglicerydemią (4,57 mmol/l). Zaburzeniom lipidowym towarzyszyło znaczne podwyższenie stężenia fibrynogenu – 7,8 g/l i związane z chorobą podstawową (zespół nerczycowy) istotne obniżenie stężenia albuminy w surowicy (13 g/l). W pomiarze gabinetowym CTK (średnia z 3 pomiarów) nie przekraczało 95. percentyla dla płci, wieku i wzrostu. W 24-godzinny pomiarze ciśnienia tętniczego ładunek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przekraczał 50%, nie obserwowano spadku nocnego CTK. W pozostałych badaniach stwierdzano niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny 10,4 g/dl, zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia 6,9 mmol/l, hipokalcemia 1,95 mmol/l), znacznego stopnia białkomocz (56 g/l). W badaniu dna oka nie stwierdzono zmian naczyniowych, w EKG – bez cech PLK. Badanie echokardiograficzne wykazało cechy przerostu lewej komory serca ( $LVMI = 52,7 \text{ g/m}^{2.7}$ ). W trakcie dializoterapii wykonano obustronną nefrektomię, uzyskując normalizację stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy oraz obniżenie cholesterolu całkowitego do 3,55 mmol/l, fibrynogenu do 3,4 g/l. Dziewczynka była leczona trzema lekami hipotensyjnymi, w tym inhibitorem konwertazy angiotensyny i  $\beta$ -blokerem. Dwa tygodnie po rutynowej wizycie kontrolnej w czasie drogi ze szkoły wystąpił nagły zgon.

W badanej grupie dzieci nie zarejestrowano zaburzeń rytmu i nie obserwowano zastoinowej niewydolności krążenia.

#### 4.2.2. Ocena zmian strukturalnych i funkcjonalnych serca

##### 4.2.2.1. EKG

W badaniu EKG cechy przerostu lewej komory serca stwierdzono jedynie u 6 pacjentów – u 4 dzieci bez PLK w badaniu echokardiograficznym i jedynie u 2 z 15 ze stwierdzonym przerostem w badaniu ECHO.

## 4.2.2.2. ECHO

## 4.2.2.2.1. Przerost lewej komory serca

Ze względu na stwierdzany u części pacjentów z PChN znaczny niedobór wzrostu dla każdego dziecka wyliczono wiek wzrostowy. Przerost mięśnia lewej komory serca (LVMI > 95. percentyla dla płci i wieku) wykazano u 34 z 71 pacjentów (48%), w tym przerost koncentryczny u 15 dzieci i ekscentryczny u 19. Dodatkowo u 9 pacjentów stwierdzono przebudowę koncentryczną LK. Przerost LK stwierdzono u 3 (27%) dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1 + 2 (eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u 7 (37%) – w stadium 3, u 10 (59%) pacjentów z PChN w stadium 4 i u 14 (58%) w stadium 5 (dzieci dializowane).

Tabela 4

Podstawowe parametry mierzone w badaniu echokardiograficznym u dzieci z PChN

| Parametr                   | średnia      | SD    | mediana | 25 pc | 75 pc  | min.   | maks.  |
|----------------------------|--------------|-------|---------|-------|--------|--------|--------|
| Wiek (lata)                | <b>11,04</b> | 4,99  | 11,33   | 7,15  | 15,98  | 0,70   | 18,59  |
| CI (l/min)                 | <b>4,36</b>  | 0,85  | 4,27    | 3,88  | 4,91   | 2,71   | 6,92   |
| E/A                        | <b>1,64</b>  | 0,52  | 1,52    | 1,31  | 1,83   | 0,70   | 3,12   |
| EF (%)                     | <b>69,5</b>  | 7,38  | 69,7    | 65,0  | 74,6   | 46,5   | 90,0   |
| HR                         | <b>90,66</b> | 17,50 | 91,90   | 77,00 | 102,00 | 48,80  | 148,00 |
| IMT (mm)                   | <b>0,05</b>  | 0,01  | 0,05    | 0,04  | 0,06   | 0,04   | 0,07   |
| IST (mm)                   | <b>7,64</b>  | 2,05  | 7,20    | 6,30  | 8,90   | 4,10   | 14,20  |
| IST z-score                | <b>0,81</b>  | 0,97  | 0,92    | 0,09  | 1,46   | -1,27  | 3,77   |
| LV IRT                     | <b>0,06</b>  | 0,08  | 0,05    | 0,05  | 0,06   | 0,00   | 0,70   |
| LVDD (mm)                  | <b>41,87</b> | 8,0   | 41,3    | 37,5  | 46,0   | 23,9   | 68,9   |
| LVDD z-score               | <b>0,07</b>  | 1,55  | 0,12    | -0,50 | 0,73   | -10,21 | 3,43   |
| LVSD (mm)                  | <b>25,5</b>  | 5,2   | 24,4    | 22,4  | 28,7   | 15,4   | 39,6   |
| LVPWT (mm)                 | <b>7,23</b>  | 1,98  | 7,00    | 5,50  | 8,50   | 3,90   | 13,40  |
| LVPWT z-score              | <b>1,09</b>  | 1,13  | 1,10    | 0,29  | 1,76   | -2,22  | 4,13   |
| LVM (g)                    | <b>103,3</b> | 60,2  | 88,2    | 55,9  | 141,3  | 18,5   | 346,2  |
| LVM (g/m <sup>2</sup> )    | <b>87,93</b> | 33,21 | 82,18   | 67,96 | 99,19  | 45,16  | 262,65 |
| LVMass (g)                 | <b>85,3</b>  | 30,9  | 80,8    | 66,2  | 94,7   | 46,9   | 255,0  |
| LVMI (g/m <sup>2,7</sup> ) | <b>43,63</b> | 16,85 | 39,62   | 32,62 | 49,52  | 22,69  | 126,83 |
| A                          | <b>61,6</b>  | 17,6  | 59,2    | 50,6  | 72,8   | 30,3   | 117,0  |
| A-DT                       | <b>0,07</b>  | 0,02  | 0,07    | 0,07  | 0,08   | 0,05   | 0,18   |
| E-DT                       | <b>0,15</b>  | 0,07  | 0,14    | 0,12  | 0,16   | 0,10   | 0,71   |
| E                          | <b>94,0</b>  | 18,5  | 94,1    | 81,1  | 107,0  | 55,7   | 130,0  |
| SD-LVM                     | <b>0,29</b>  | 1,54  | 0,30    | -0,82 | 1,03   | -2,48  | 5,77   |

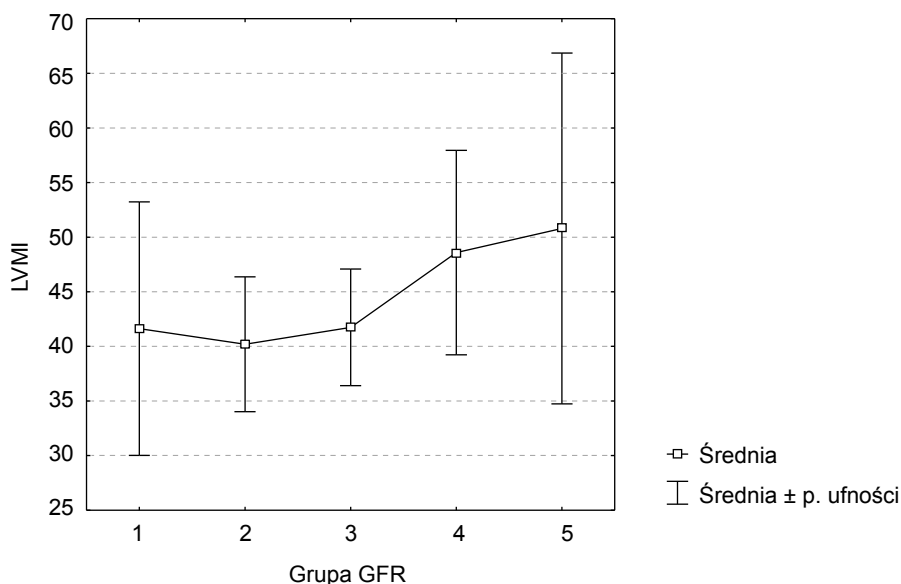
U dzieci z PChN nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy płcią a częstością występowania PLK ( $p = 0,6324$ ). Przerost LK stwierdzono u 20 z 44 chłopców i u 14 z 27 dziewczynek.

Tabela 5

Korelacja pomiędzy parametrami funkcji nerek a LVM (SD) i LVMI aktualne/95 pc oraz parametrami mierzonymi (LVDD, IVS, LVFWT) wyrażonymi w z-score u dzieci z PChN

| Parametr                                      | LVM (SD)         | LVMI aktualne/95 pc | LVDD z-score | IST z-score      | PWT z-score      |
|---|------------------|---------------------|--------------|------------------|------------------|
| Mocznik (mmol/l)                              | 0,184            | 0,145               | 0,142        | 0,233            | 0,304            |
|   | N = 71           | N = 71              | N = 71       | N = 71           | N = 71           |
|   | p = 0,124        | p = 0,228           | p = 0,239    | p = 0,05         | <b>p = 0,010</b> |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 0,336            | 0,332               | 0,154        | 0,357            | 0,430            |
|   | N = 71           | N = 71              | N = 71       | N = 71           | N = 71           |
|   | <b>p = 0,001</b> | <b>p = 0,005</b>    | p = 0,199    | <b>p = 0,002</b> | <b>p = 0,000</b> |
| Cystatyna (mg/l)                              | 0,393            | 0,351               | 0,101        | 0,437            | 0,564            |
|   | N = 60           | N = 60              | N = 60       | N = 60           | N = 60           |
|   | <b>p = 0,002</b> | <b>p = 0,006</b>    | p = 0,447    | <b>p = 0,001</b> | <b>p = 0,000</b> |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,269           | -0,211              | -0,199       | -0,382           | -0,325           |
|   | N = 71           | N = 71              | N = 71       | N = 71           | N = 71           |
|   | <b>p = 0,023</b> | p = 0,077           | p = 0,095    | <b>p = 0,001</b> | <b>p = 0,006</b> |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | -0,385           | -0,322              | -0,119       | -0,452           | -0,465           |
|   | N = 60           | N = 60              | N = 60       | N = 60           | N = 60           |
|   | <b>p = 0,003</b> | <b>p = 0,013</b>    | p = 0,368    | <b>p = 0,000</b> | <b>p = 0,000</b> |

W badanej grupie dzieci nie stwierdzono korelacji pomiędzy masą lewej komory wyrażoną w SD (LVM SD) i stosunkiem indeksu masy lewej komory serca do 95. percentyla dla LVMI dla danego dziecka (LVMI aktualne/95. pc) a stężeniem mocznika. LVM SD korelowało istotnie ze stężeniami kreatyniny i cystatyny oraz ujemnie z eGFR wyliczanym ze wzoru Schwartza i Fillera, natomiast LVMI aktualne/95pc ze stężeniami kreatyniny i cystatyny i ujemnie z eGFR według Schwartza. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy grubością przegrody międzykomorowej i wolnej tylnej ściany LK (wyrażonymi w z-score) i parametrami funkcji nerek. Grubość ścian LK korelowała dodatnio ze wzrostem stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C i ujemnie z eGFR. Parametry funkcji nerek nie korelowały istotnie z rozkurczowym wymiarem światła lewej komory serca.



Ryc. 3. LVMI w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

Na rycinie 3 przedstawiono średnie wartości LVMI w zależności od stadium PChN i metody leczenia nerkozastępczego.

Tabela 6

Mierzone i wyliczane parametry echokardiograficzne u dzieci z PChN w grupie z PLK i bez PLK

| Parametr                   | LVMI wiek wzrostowy |       |         |       | p        |
|----------------------------|---------------------|-------|---------|-------|----------|
|                            | Bez PLK             |       | Z PLK   |       |          |
|                            | średnia             | SD    | średnia | SD    |          |
| CI (l/min)                 | 4,37                | 0,88  | 4,35    | 0,83  | 0,9137   |
| E/A                        | 1,67                | 0,55  | 1,60    | 0,48  | 0,5411   |
| EF (%)                     | 70,45               | 7,10  | 68,51   | 7,64  | 0,2722   |
| HR                         | 93,77               | 16,80 | 87,27   | 17,85 | 0,1186   |
| IMT (mm)                   | 0,05                | 0,01  | 0,05    | 0,01  | 0,7663   |
| IST (mm)                   | 6,78                | 1,66  | 8,57    | 2,04  | 0,0001   |
| IST z-score                | 0,41                | 0,72  | 1,26    | 1,02  | 0,0001   |
| LV IRT                     | 0,05                | 0,01  | 0,07    | 0,12  | 0,3190   |
| LVDD (mm)                  | 39,32               | 6,51  | 44,64   | 8,71  | 0,0045   |
| LVDD z-score               | -0,18               | 0,61  | 0,35    | 2,13  | 0,1534   |
| LVSD (mm)                  | 23,78               | 4,24  | 27,34   | 5,61  | 0,0034   |
| PWT(mm)                    | 6,38                | 1,57  | 8,16    | 1,97  | < 0,0001 |
| PWT z-score                | 0,64                | 0,75  | 1,58    | 1,27  | 0,0003   |
| LVM (g)                    | 78,07               | 38,62 | 130,67  | 67,69 | 0,0001   |
| LVM (g/m <sup>2</sup> )    | 69,25               | 12,30 | 108,26  | 36,84 | < 0,0001 |
| LVMI (g/m <sup>2,7</sup> ) | 34,36               | 8,00  | 53,71   | 18,20 | < 0,0001 |
| A                          | 60,48               | 14,92 | 62,78   | 20,29 | 0,5849   |
| E-AT                       | 0,07                | 0,01  | 0,08    | 0,02  | 0,3979   |
| E-DT                       | 0,14                | 0,03  | 0,16    | 0,10  | 0,2469   |
| E                          | 95,22               | 16,51 | 92,68   | 20,61 | 0,5661   |
| RR                         | 0,68                | 0,15  | 0,68    | 0,19  | 0,9356   |

W grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne większą grubość przegrody międzykomorowej (8,6 vs 6,8 mm;  $p = 0,0001$ ), tylnej ściany LK (8,2 vs 6,4 mm;  $p < 0,000$ ) i masę LK wyrażoną w gramach (130,7 vs 78,1 g;  $p = 0,0001$ ), indeksowanej do powierzchni ciała (108,3 vs 69,3 g/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ) i wzrostu (53,7 vs 34,4 g/m<sup>2.7</sup>;  $p < 0,0001$ ) oraz zwiększony wymiar światła LK w skurczu (27,3 vs 23,8 mm;  $p = 0,0034$ ) i rozkurczu (44,6 vs 39,3 mm;  $p = 0,0045$ ).

LVMI korelował istotnie ze wskaźnikiem sercowym ( $R = 0,303$ ;  $p = 0,01$ ).

Tabela 7

Analiza jednoczynnikowa wpływu badanych czynników ryzyka na rozwój PLK u dzieci z PChN

| Parametr               | LVMI wiek wzrostowy |      |         |      | p     |
|------------------------|---------------------|------|---------|------|-------|
|                        | Bez PLK             |      | Z PLK   |      |       |
|                        | średnia             | SD   | średnia | SD   |       |
| BMI (kg/m²)            | 16,7                | 2,6  | 18,6    | 4,8  | 0,039 |
| Albumina (g/l)         | 45,4                | 3,4  | 41,48   | 8,3  | 0,013 |
| oxLDL (U/l)            | 78,3                | 26,1 | 93,3    | 28,8 | 0,03  |
| Trombomodulina (ng/ml) | 8,9                 | 3,7  | 12,9    | 5,2  | 0,000 |
| HDL (mmol/l)           | 1,5                 | 0,4  | 1,14    | 0,46 | 0,001 |
| Ca (mmol/l)            | 2,47                | 0,1  | 2,36    | 0,29 | 0,03  |
| SCTK-24 (mm Hg)        | 109                 | 12   | 119     | 13   | 0,001 |
| RCTK-24 (mm Hg)        | 65                  | 8    | 73      | 13   | 0,009 |
| MAP-24 (mm Hg)         | 81                  | 9    | 89      | 12   | 0,004 |

Stwierdzono, że istotnymi czynnikami ryzyka PLK (w analizie jednoczynnikowej) są: występowanie nadciśnienia, wartość wskaźnika BMI oraz stężenia we krwi: cholesterolu HDL, oxLDL, trombomoduliny, BNP, Ca całkowitego oraz albuminy. Zmienne te zostały w dalszej części analizy włączone do modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej. Regresja logistyczna była zastosowana w celu oceny ilorazu szans wystąpienia PLK, z uwzględnieniem wymienionych powyżej czynników ryzyka.

Stwierdzono, że niezależnymi czynnikami ryzyka PLK były jedynie (tab. 8):

- otyłość (ryzyko zwiększa się o około 1,5 raza wraz z każdym SD wartości BMI),
- zaburzenia lipidowe (ryzyko zwiększa się o 1,25 razy wraz ze zmniejszeniem się o 0,1 mmol/l stężenia cholesterolu HDL).

Tabela 8

Analiza regresji wieloczynnikowej – iloraz szans wystąpienia PLK  
w zależności od stwierdzanych czynników ryzyka w analizie jednoczynnikowej

| Czynnik ryzyka                    | OR          | 95% CI    | p           |
|-----------------------------------|-------------|-----------|-------------|
| Nadciśnienie (tak/nie)            | <b>1,63</b> | 0,37–8,2  | 0,5         |
| BMI (1 SD)                        | <b>1,64</b> | 1,07–2,83 | <b>0,03</b> |
| Albumina (1 g/l)                  | <b>0,89</b> | 0,74–1,05 | 0,2         |
| Ca (0,1 mmol/l)                   | <b>1,03</b> | 0,51–1,74 | 0,9         |
| Cholesterol HDL (0,1 mmol/l)      | <b>0,8</b>  | 0,65–0,94 | <b>0,01</b> |
| oxLDL (1 U/l)                     | <b>1,01</b> | 0,98–1,05 | 0,5         |
| Trombomodulina (1 ng/ml)          | <b>1,19</b> | 0,99–1,49 | 0,08        |
| Zwiększone stężenie BNP (tak/nie) | <b>3,58</b> | 0,66–26   | 0,15        |

#### 4.2.2.2.2. Dysfunkcja skurczowa

W badanej grupie pacjentów nie obserwowano zaburzeń funkcji skurczowej serca wyrażonej obniżeniem frakcji wyrzutowej lub zaburzeniami kurczliwości ścian lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym. Obniżenie FS < 28% stwierdzono u 3 dzieci z zaawansowaną chorobą nerek (w fazie schyłkowej niewydolności nerek).

#### 4.2.2.2.3. Dysfunkcja rozkurczowa

Do oceny zaburzeń aktywnej relaksacji lewej komory serca służy pomiar czasu trwania relaksacji izowolumetrycznej (*isovolumetric relaxation time* – IRT), ilorazu E/A i czasu deceleracji. Zmniejszenie szybkości napełniania lewej komory serca na skutek wolniejszego spadku ciśnienia w komorze powoduje wydłużenie IRT i czasu deceleracji wczesnego napływu (E-DT) oraz zmniejszenie wskaźnika E/A.

W obserwowanej grupie dzieci z upośledzoną funkcją nerek stwierdzono przedłużenie czasu relaksacji izowolumetrycznej u 24 pacjentów (32,4%), a przedłużenie E-DT aż u 70 z 71 dzieci. Obniżony wskaźnik E/A (< 1) stwierdzono jedynie u 3 dzieci dializowanych z grupy 54 pacjentów poddanych badaniu echokardiograficznemu w pierwszym roku obserwacji. W kolejnym roku obserwacji obniżenie wskaźnika E/A utrzymywało się u jednego pacjenta poddawanego hemodializie, u jednego dziecka uległo normalizacji, a trzeci pacjent zakończył badanie z powodu przeszczepienia nerki i zmiany ośrodka. U pozostałych pacjentów w drugim roku obserwacji E/A wynosiło powyżej 1. W kolejnej (III) turze badania obniżenie E/A stwierdzono u 2 dziewczynek – u pacjentki po przeszczepieniu nerki (u której w poprzednim roku wystąpiła normalizacja E/A) i u dziewczynki z PChN w stadium 4 poddanej pierwszorazowemu badaniu.

#### 4.2.3. Ultrasonograficzna ocena grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej

W I turze badania grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (IMT) oceniono u 41 pacjentów. Średnie IMT w badanej grupie wyniosło 0,495 cm, co przekracza średnie wartości w grupach dzieci zdrowych w badaniach opublikowanych przez Jourdan i Jarvisalo [71, 140].

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania pogrubienia IMT w zależności od stadium PChN. Ocenę grubości IMT utrudnia brak norm dla dzieci młodszych. Jourdan i wsp. przebadali grupę dzieci polskich i niemieckich w wieku od 10. roku życia. W badanej grupie średni wiek wynosił 10,9 roku, a średni wiek wzrostowy 8,7 roku, co mogło mieć wpływ na analizowany parametr. W grupie dzieci z przerostem IMT ( $N = 22$ ) wzrost wyrażony w SD był istotnie niższy ( $-1,5$  vs  $-0,4$ ;  $p = 0,042$ ). Nie znaleziono korelacji pomiędzy IMT a wiekiem ( $r = 0,039$ ;  $p = 0,8$ ), parametrami antropometrycznymi: wzrostem w SD ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,69$ ), masą ciała w SD ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,7$ ) i funkcją nerek: stężeniem cystatyny C ( $r = -0,16$ ;  $p = 0,337$ ), eGFR ( $r = -0,7$ ;  $p = 0,9$ ) oraz podstawowymi badaniami biochemicznymi. Z badań dodatkowych – IMT korelowało słabo ze stężeniem kwasu moczowego ( $r = 0,186$ ;  $p = 0,045$ ) i aktywnością czynnika von Willebranda ( $r = 0,193$ ;  $p = 0,045$ ).

#### 4.2.4. Rejestracja EKG metodą Holtera

W I turze badania wykonano 34 badania holterowskie EKG – u 31 pacjentów zapis był w normie. U jednego dziecka wystąpiły 3 pobudzenia dodatkowe komorowe, u kolejnego 2, a u trzeciego pacjenta 8, w tym jedna salwa z 4 pobudzeń i pojedyncze pobudzenia nadkomorowe (177 w ciągu doby).

#### 4.2.5. Ocena dna oka

Zmiany naczyniowe na dnie oka stwierdzono w kolejnych latach badania u 6, 10 i 8 pacjentów. Jedynie u 2 pacjentów w trzecim roku badania stwierdzono zmiany okresu II według Keitha, Wegenera i Barkera, w pozostałych przypadkach stwierdzono zmiany okresu I.

### 4.3. Analiza wybranych klasycznych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

#### 4.3.1. Rejestracja wartości ciśnienia tętniczego metodą klasyczną i 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia (ABPM)

W pomiarach gabinetowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego przekraczające 95. percentyl dla płci, wieku i wzrostu stwierdzono u 11 pacjentów (17,2%), a rozkurczowego CTK u 24 dzieci (37,5%). Nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów gabinetowych rozpoznano u 26 pacjentów (40,6%). Z powodu braku norm dla pomiarów 24-godzinnych u dzieci ze wzrostem poniżej 120 cm ocena występowania nadciśnienia tętniczego na podstawie MAP była możliwa u 39 pacjentów – NT stwierdzono u 11 dzieci (28%). Ładunek ciśnienia tętniczego skurczowego (SCTK) i rozkurczowego (RCTK) wyliczono dla 64 pacjentów. Na podstawie ładunku SCTK i/lub RCTK przekraczającego 30% pomiarów NT stwierdzono u 32 dzieci (50%) – z tej grupy u 19 dzieci



ładunek CTK przekraczał 50%. W grupie 29 dzieci liczba pomiarów skurczowego CTK powyżej 95. percentyla dla płci, wieku i wzrostu przekroczyła próg 30%, a u 19 dzieci próg 50%. Ładunek RCTK powyżej 30% stwierdzono u 23 dzieci, a powyżej 50% u 12 pacjentów. Pięćdziesięciu trzech pacjentów było leczonych lekami obniżającymi CTK: jeden lek otrzymywało 22 pacjentów, 2 leki – 19, 3 leki – 10 i 4 leki – dwoje dzieci.

Tabela 9

Ciśnienie tętnicze krwi w pomiarach gabinetowych i pomiarze 24-godzinnym  
wyrażone w wartościach mierzonych i SD w grupie dzieci z PChN

| Parametr              | N  | średnia       | SD    | min.  | maks.  |
|-----------------------|----|---------------|-------|-------|--------|
| SCTK (mm Hg)          | 71 | <b>115,38</b> | 15,73 | 84,00 | 152,00 |
| RCTK (mm Hg)          | 71 | <b>69,72</b>  | 12,63 | 34,00 | 103,00 |
| SD – SCTK             | 64 | <b>0,13</b>   | 1,65  | -3,81 | 4,13   |
| SD – RCTK             | 64 | <b>1,41</b>   | 1,42  | -2,94 | 4,76   |
| SCTK-24 godz. (mm Hg) | 65 | <b>113,77</b> | 13,15 | 81,00 | 149,00 |
| RCTK-24 godz. (mm Hg) | 65 | <b>68,98</b>  | 11,38 | 48,00 | 107,00 |
| MAP-24 godz. (mm Hg)  | 65 | <b>84,86</b>  | 11,12 | 61,00 | 120,00 |
| HR                    | 59 | <b>89,81</b>  | 13,67 | 63,00 | 131,00 |
| dzień SCTK (mm Hg)    | 65 | <b>118,08</b> | 13,31 | 83,00 | 153,00 |
| dzień RCTK (mm Hg)    | 65 | <b>72,83</b>  | 11,19 | 50,00 | 111,00 |
| dzień MAP (mm Hg)     | 65 | <b>88,55</b>  | 10,92 | 63,00 | 124,00 |
| dzień HR              | 65 | <b>94,37</b>  | 14,44 | 55,00 | 139,00 |
| noc SCTK (mm Hg)      | 64 | <b>103,89</b> | 12,87 | 76,00 | 143,00 |
| noc RCTK (mm Hg)      | 64 | <b>60,55</b>  | 12,25 | 40,00 | 99,00  |
| noc MAP (mm Hg)       | 64 | <b>77,09</b>  | 11,63 | 54,00 | 113,00 |
| noc HR                | 64 | <b>77,39</b>  | 13,53 | 48,00 | 118,00 |

Tabela 10

Ciśnienie tętnicze krwi w pomiarze 24-godzinnym wyrażone w SD i ładunek CTK  
w grupie dzieci z PChN

| Parametr           | N  | średnia     | SD   | min.  | maks. |
|--------------------|----|-------------|------|-------|-------|
| SD – SCTK-24 godz. | 39 | <b>0,12</b> | 2,04 | -5,15 | 5,23  |
| SD – RCTK-24 godz. | 39 | <b>0,52</b> | 2,48 | -4,47 | 7,03  |
| SD – MAP-24 godz.  | 39 | <b>0,80</b> | 2,38 | -4,20 | 8,16  |
| SD – SCTK dzień    | 39 | <b>0,06</b> | 1,96 | -5,00 | 4,98  |
| SD – RCTK dzień    | 39 | <b>0,29</b> | 2,27 | -3,75 | 7,47  |
| SD – MAP dzień     | 39 | <b>0,53</b> | 2,08 | -4,15 | 7,11  |
| SD – SCTK noc      | 39 | <b>0,33</b> | 1,97 | -4,43 | 6,23  |
| SD – RCTK noc      | 39 | <b>0,64</b> | 2,03 | -5,31 | 5,48  |
| SD – MAP noc       | 39 | <b>1,11</b> | 2,28 | -3,46 | 8,68  |
| Ładunek SCTK (%)   | 64 | <b>36</b>   | 32   | 0     | 100   |
| Ładunek RCTK (%)   | 64 | <b>30</b>   | 31   | 0     | 100   |

Tabela 11

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i wartościami CTK  
w pomiarach gabinetowych i ABPM (z 24 godzin i dnia) u dzieci z PChN

| Parametr   | SD<br>SCTK           | SD<br>RCTK          | SD<br>SCTK<br>24 godz.     | SD<br>RCTK<br>24 godz.     | SD<br>MAP<br>24 godz.      | SD<br>SCTK<br>dzień        | SD<br>RCTK<br>dzień        | SD<br>MAP<br>dzień         |
|--|----------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Mocznik<br>(mmol/l)                              | 0,0529<br>p = 0,67   | 0,1560<br>p = 0,20  | 0,0056<br>p = 0,972        | 0,0165<br>p = 0,92         | 0,0159<br>p = 0,92         | 0,0325<br>p = 0,84         | 0,0290<br>p = 0,86         | 0,0346<br>p = 0,83         |
| Kreatynina<br>(μmol/l)                           | 0,2280<br>p = 0,062  | 0,1846<br>p = 0,132 | 0,5078<br><b>p = 0,001</b> | 0,6472<br><b>p = 0,000</b> | 0,6176<br><b>p = 0,000</b> | 0,5126<br><b>p = 0,001</b> | 0,6760<br><b>p = 0,000</b> | 0,6357<br><b>p = 0,000</b> |
| Cystatyna C<br>(mg/l)                            | 0,1970<br>p = 0,15   | 0,1923<br>p = 0,16  | 0,2720<br>p = 0,12         | 0,4997<br><b>p = 0,003</b> | 0,4432<br><b>p = 0,009</b> | 0,2837<br>p = 0,104        | 0,5216<br><b>p = 0,002</b> | 0,4653<br><b>p = 0,006</b> |
| eGFR kreatynina<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,1547<br>p = 0,21  | -0,1573<br>p = 0,20 | -0,2094<br>p = 0,19        | -0,3417<br>p = 0,03        | -0,3105<br>p = 0,05        | -0,2532<br>p = 0,12        | -0,3623<br><b>p = 0,02</b> | -0,3397<br><b>p = 0,03</b> |
| eGFR Filler<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | -0,0299<br>p = 0,828 | -0,1017<br>p = 0,46 | -0,1007<br>p = 0,57        | -0,3010<br>p = 0,08        | -0,2664<br>p = 0,128       | -0,1594<br>p = 0,368       | -0,3279<br>p = 0,058       | -0,3181<br>p = 0,067       |

Ciśnienie tętnicze krwi w pomiarze 24-godzinny w sposób istotny korelowało z postępowaniem przewlekłej niewydolności nerek w badanej grupie dzieci. Wykazano istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem kreatyniny i wartościami CTK wyrażonymi w SD: SCTK z 24 godzin ( $r = 0,5078$ ;  $p = 0,001$ ), RCTK-24 godz. ( $r = 0,6472$ ;  $p = 0,000$ ), MAP-24 godz. ( $r = 0,6176$ ;  $p = 0,000$ ), SCTK-dzień ( $r = 0,5126$ ;  $p = 0,001$ ), RCTK-dzień ( $r = 0,6760$ ;  $p = 0,000$ ), SCTK-noc ( $r = 0,5370$ ;  $p = 0,000$ ), RCTK-noc ( $r = 0,6105$ ;  $p = 0,000$ ) i MAP-noc ( $r = 0,6138$ ;  $p = 0,000$ ). Stężenie cystatyny C korelowało znacząco z RCTK (SD)-24 godz. ( $r = 0,4997$ ;  $p = 0,003$ ), MAP (SD)-24 godz. ( $r = 0,4432$ ;  $p = 0,009$ ), RCTK (SD)-dzień ( $r = 0,5216$ ;  $p = 0,002$ ), MAP (SD)-dzień ( $r = 0,4653$ ;  $p = 0,006$ ), RCTK (SD)-noc ( $r = 0,5123$ ;  $p = 0,002$ ) i MAP (SD)-noc ( $r = 0,4743$ ;  $p = 0,005$ ).

Tabela 12

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i wartościami ciśnienia tętniczego  
w ciągu nocy oraz ładunkiem CTK w badaniu 24-godzinny u dzieci z PChN

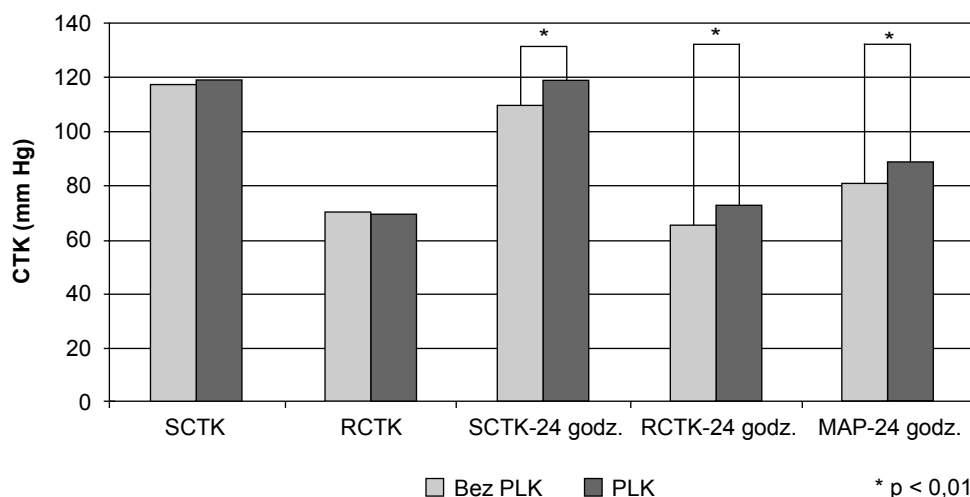
| Parametr   | SD<br>SCTK<br>noc          | SD<br>RCTK<br>noc          | SD<br>MAP<br>noc           | SCTK<br>ładunek            | RCTK<br>ładunek            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Mocznik<br>(mmol/l)                              | 0,0194<br>p = 0,906        | 0,0450<br>p = 0,783        | 0,0073<br>p = 0,964        | 0,0043<br>p = 0,973        | 0,0133<br>p = 0,916        |
| Kreatynina<br>(μmol/l)                           | 0,5370<br><b>p = 0,000</b> | 0,6105<br><b>p = 0,000</b> | 0,6138<br><b>p = 0,000</b> | 0,3060<br><b>p = 0,012</b> | 0,3835<br><b>p = 0,001</b> |
| Cystatyna<br>(mg/l)                              | 0,3244<br>p = 0,061        | 0,5123<br><b>p = 0,002</b> | 0,4743<br><b>p = 0,005</b> | 0,2205<br>p = 0,106        | 0,3494<br><b>p = 0,009</b> |
| eGFR kreatynina<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,1791<br>p = 0,269       | -0,3024<br>p = 0,058       | -0,2629<br>p = 0,101       | -0,1996<br>p = 0,108       | -0,2218<br>p = 0,074       |
| eGFR Filler<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | -0,1124<br>p = 0,527       | -0,3120<br>p = 0,072       | -0,2381<br>p = 0,175       | -0,1812<br>p = 0,186       | -0,2165<br>p = 0,112       |

Ładunek ciśnienia tętniczego skurczowego korelował istotnie ze stężeniem kreatyniny ( $r = 0,3060$ ;  $p = 0,012$ ), a ciśnienia rozkurczowego ze stężeniem kreatyniny ( $r = 0,3835$ ;  $p = 0,001$ ) i cystatyny C ( $r = 0,3494$ ;  $p = 0,009$ ).

Tabela 13

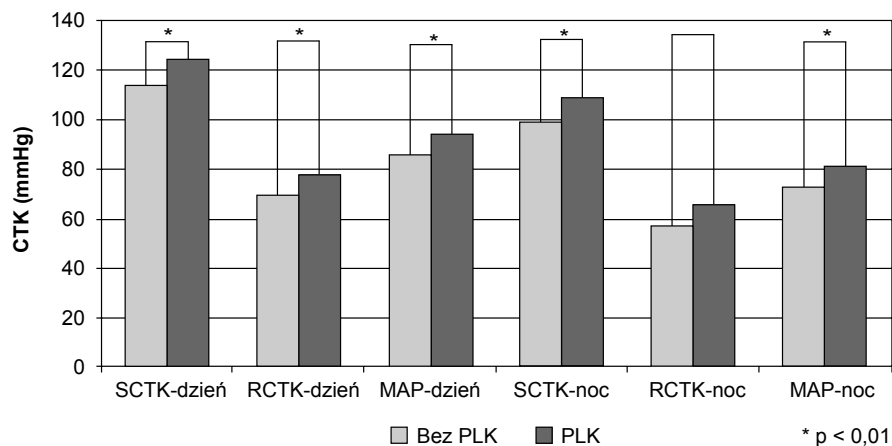
Wartości ciśnienia tętniczego (w SD) i akcji serca w badaniu gabinetowym i 24-godzinny w grupie dzieci z PChN i przerostem lewej komory serca oraz w grupie bez PLK

| Parametr     | LVMI wiek wzrostowy |       |                 |       | p     |
|--------------|---------------------|-------|-----------------|-------|-------|
|              | Bez przerostu LK    |       | Z przerostem LK |       |       |
|              | średnia             | SD    | średnia         | SD    |       |
| SD – SCTK    | -0,03               | 1,58  | 0,28            | 1,72  | 0,456 |
| SD – RCTK    | 1,46                | 1,50  | 1,35            | 1,37  | 0,757 |
| HR           | 90,90               | 14,59 | 88,77           | 12,89 | 0,554 |
| SD – SCTK-24 | -0,72               | 1,94  | 0,99            | 1,80  | 0,007 |
| SD – RCTK-24 | -0,44               | 1,93  | 1,52            | 2,64  | 0,011 |
| SD – MAP-24  | -0,13               | 1,86  | 1,77            | 2,52  | 0,004 |

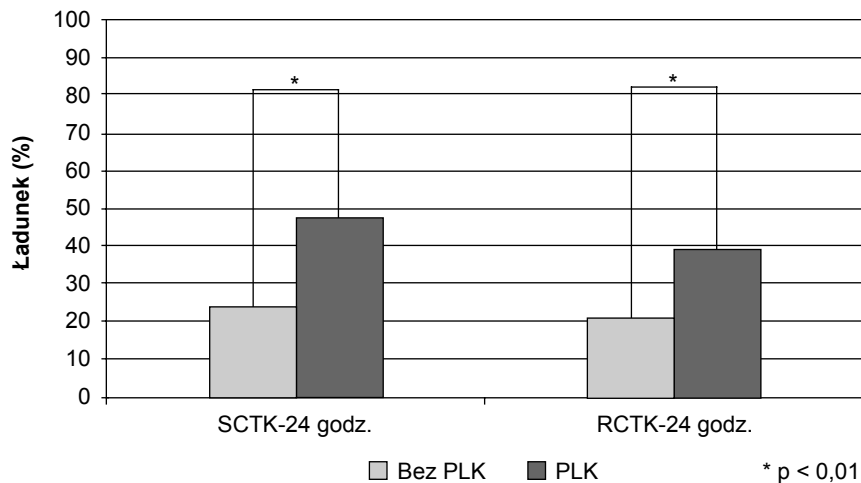


Ryc. 4. Wartości ciśnienia tętniczego w badaniu gabinetowym i 24-godzinny w grupie dzieci z PChN i PLK oraz w grupie bez PLK

Ciepłota tętnicza w pomiarach klinicznych nie różniła się u dzieci z PLK i bez PLK. Stwierdzono natomiast istotne różnice pomiędzy grupami dla wartości CTK w badaniu 24-godzinny. Dzieci, u których doszło do rozwoju PLK, miały znacząco wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze (118,8 vs 108,8;  $p = 0,0016$ ), rozkurczowe CTK (72,7 vs 65,4;  $p = 0,0093$ ) i MAP (88,8 vs 81;  $p = 0,004$ ). Istotne różnice między grupami stwierdzono również dla wartości CTK (z 24 godzin) wyrażonych w SD (tab. 13).



Ryc. 5. Wartości ciśnienia tętniczego w ciągu dnia i nocy w badaniu 24-godzinny w grupie dzieci z PChN i PLK oraz w grupie bez PLK



Ryc. 6. Ładunek skurczowego (SCTK) i rozkurczowego (RCTK) ciśnienia tętniczego w badaniu 24-godzinny w grupie dzieci z PChN i PLK oraz w grupie bez PLK

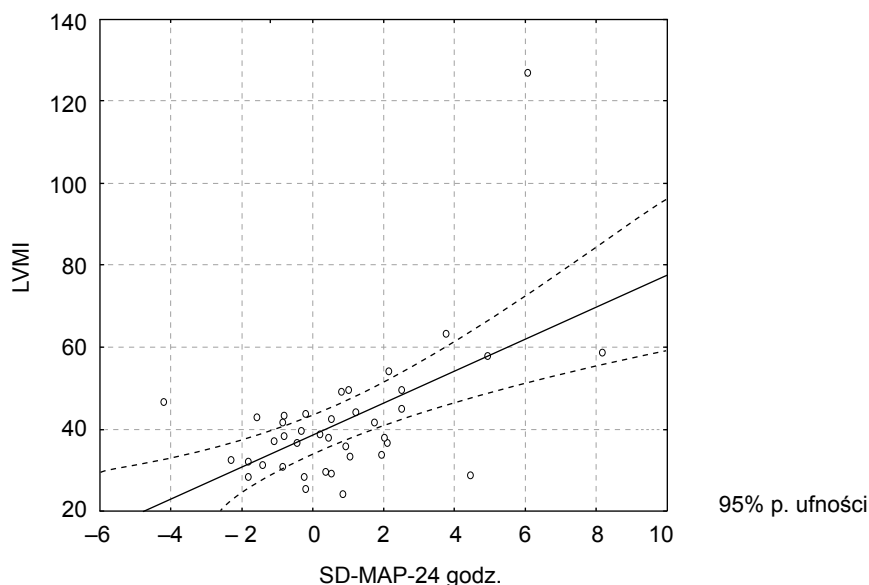
Tabela 14

Wartości CTK (wyrażone w SD) i akcji serca w ciągu dnia i nocy w ABPM w grupie dzieci z PChN i PLK oraz w grupie bez PLK

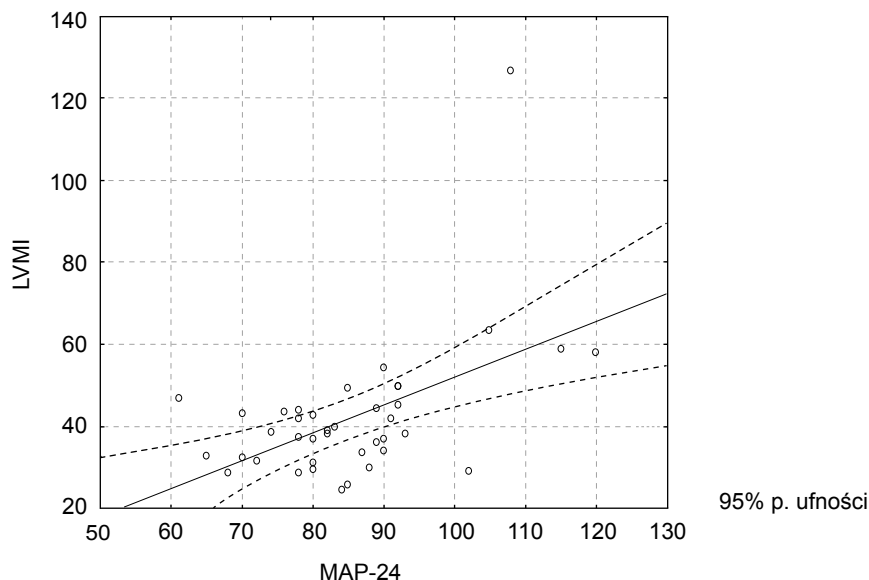
| Parametr        | LVMI wiek wzrostowy |       |                 |       | p     |
|-----------------|---------------------|-------|-----------------|-------|-------|
|                 | Bez przerostem LK   |       | Z przerostem LK |       |       |
|                 | średnia             | SD    | średnia         | SD    |       |
| HR dzień        | 96,48               | 14,34 | 92,19           | 14,44 | 0,233 |
| SD – SCKT dzień | -0,82               | 1,84  | 0,98            | 1,66  | 0,003 |
| SD – RCTK dzień | -0,63               | 1,62  | 1,27            | 2,49  | 0,007 |
| SD – MAP dzień  | -0,34               | 1,62  | 1,44            | 2,15  | 0,006 |
| HR noc          | 79,03               | 14,34 | 75,65           | 12,62 | 0,321 |
| SD – SCKT noc   | -0,43               | 1,80  | 1,14            | 1,85  | 0,010 |
| SD – RCTK noc   | -0,16               | 1,73  | 1,48            | 2,03  | 0,010 |
| SD – MAP noc    | 0,25                | 1,71  | 2,02            | 2,49  | 0,013 |

W grupie dzieci z przerostem LK stwierdzono istotnie wyższe wartości CTK w ciągu dnia: dla SCKT (124 vs 113 mm Hg;  $p = 0,0005$ ), RCTK (77 vs 69;  $p = 0,0049$ ) i MAP (93 vs 85;  $p = 0,0021$ ) oraz w ciągu nocy: SCKT (109 vs 99;  $p = 0,0013$ ), RCTK (65 vs 57;  $p = 0,0108$ ) i MAP (81 vs 73;  $p = 0,0076$ ) (ryc. 5). Istotne różnice między grupami stwierdzono również dla wartości CTK (z dnia i nocy) wyrażonych w SD (tab. 14). Dzieci z PLK cechowała znamienne wyższa procentowa zawartość pomiarów SCKT i RCTK powyżej 95. percentyla dla płci, wieku i wzrostu.

U dzieci z PChN i nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym na podstawie ładunku CTK znamienne częściej niż u dzieci bez NT występował przerost lewej komory serca (62,5 vs 34%;  $p = 0,0446$ ).

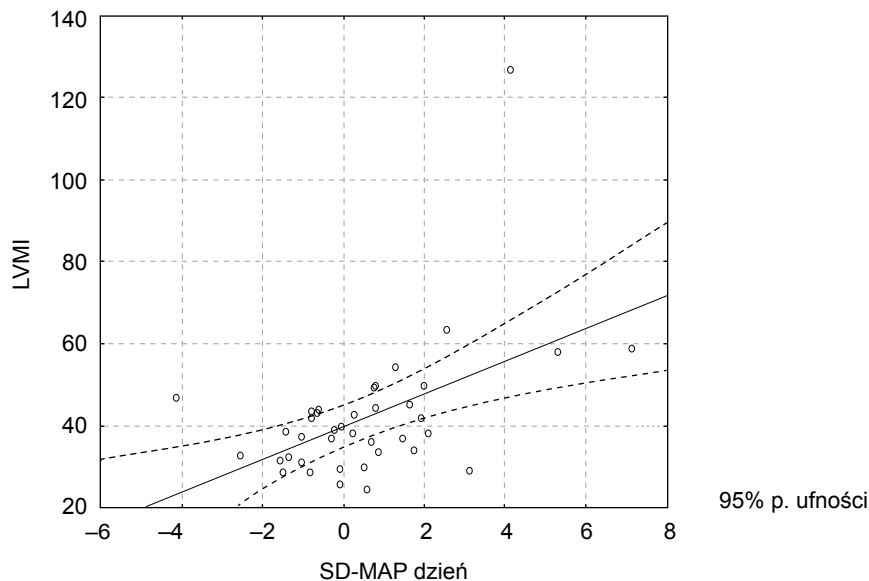


Ryc. 7. Zależność pomiędzy LVMI i średnim ciśnieniem tętniczym (SD) w pomiarze 24-godzinny u dzieci z PChN:  $r = 0,54921$

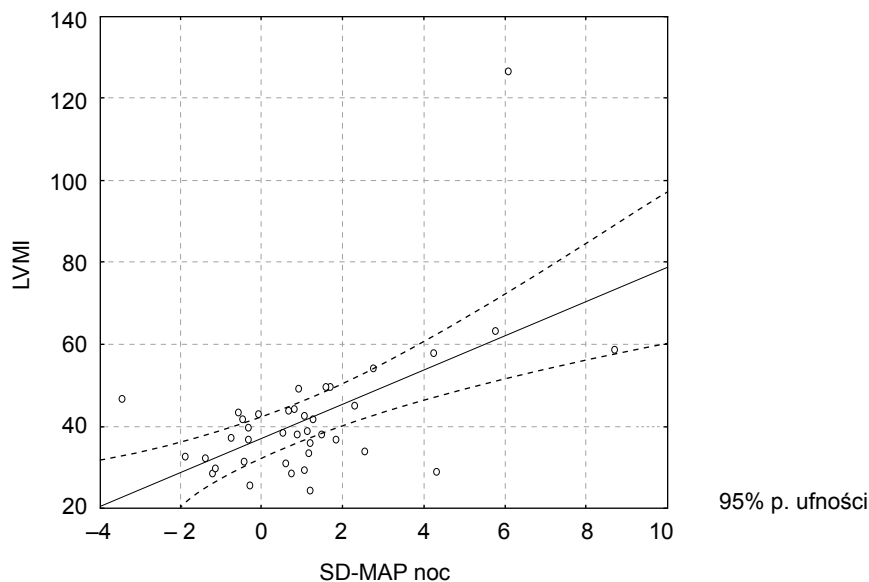


Ryc. 8. Zależność pomiędzy LVMI i średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) w pomiarze 24-godzinnym u dzieci z PChN:  $r = 0,51084$

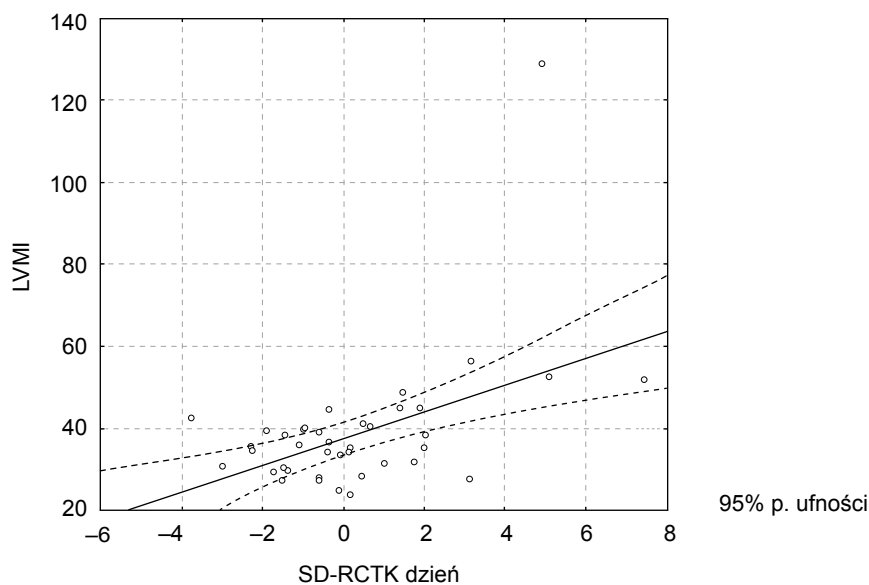
Dla wszystkich ocenianych pomiarów potwierdzono istotną korelację pomiędzy LVMI a ciśnieniem tętniczym krwi w pomiarach 24-godzinnych (SCTK-SD, RCTK-SD, MAP-SD, MAP).



Ryc. 9. Zależność pomiędzy LVMI a MAP (SD) w ciągu dnia w pomiarze 24-godzinnym u dzieci z PChN:  $r = 0,49489$

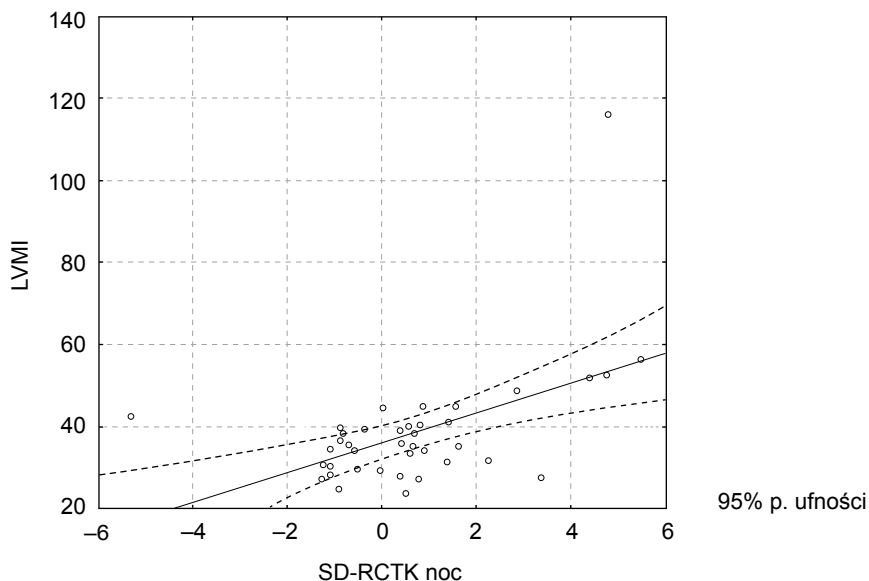


Ryc. 10. Zależność pomiędzy LVMI a MAP (SD) w ciągu nocy w pomiarze 24-godzinny u dzieci z PChN:  $r = 0,56638$



Ryc. 11. Zależność pomiędzy LVMI a ciśnieniem rozkurczowym (SD) w ciągu dnia w pomiarze 24-godzinny u dzieci z PChN:  $r = 0,52998$

W grupie dzieci z PChN stwierdzono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy LVMI a skurczowym, rozkurczowym CTK i MAP (wyrażonymi w SD) w ciągu dnia i nocy.



Ryc. 12. Zależność pomiędzy LVMI a ciśnieniem rozkurczowym (SD) w ciągu nocy w pomiarze 24-godzinnym u dzieci z PChN:  $r = 0,52441$

#### 4.3.2. Cholesterol całkowity oraz frakcje LDL, HDL i triglicerydy

Tabela 15

Stężenia frakcji cholesterolu i triglicerydów w badanej grupie dzieci z PChN

| Parametr                       | n  | średnia     | SD   | min. | maks. |
|--------------------------------|----|-------------|------|------|-------|
| <b>Cholesterol c. (mmol/l)</b> | 70 | <b>5,01</b> | 1,30 | 2,98 | 9,65  |
| <b>TGL (mmol/l)</b>            | 70 | <b>1,95</b> | 1,31 | 0,52 | 8,00  |
| <b>LDL (mmol/l)</b>            | 70 | <b>2,62</b> | 0,85 | 0,77 | 4,86  |
| <b>HDL (mmol/l)</b>            | 70 | <b>1,32</b> | 0,46 | 0,20 | 2,70  |

Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego ( $> 5,2$  mmol/l) obserwowano u 25 dzieci (35,7%), LDL  $> 2,6$  mmol/l u 30 pacjentów, LDL  $> 3,4$  mmol/l u 12, TGL  $> 1,7$  mmol/l u 28 pacjentów, a obniżone stężenie cholesterolu HDL wykazano u 20 dzieci.



Tabela 16

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i stężeniami cholesterolu całkowitego, TGL, HDL i LDL u dzieci z PChN

| Parametr                                      | cholesterol całkowity mmol/l | TGL mmol/l       | HDL mmol/l       | LDL mmol/l |
|---|------------------------------|------------------|------------------|------------|
| Mocznik (mmol/l)                              | -0,0593                      | 0,1021           | -0,1910          | -0,1731    |
|   | p = 0,618                    | p = 0,390        | p = 0,106        | p = 0,143  |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 0,1743                       | 0,2168           | -0,2128          | -0,0330    |
|   | p = 0,140                    | p = 0,065        | p = 0,071        | p = 0,781  |
| Cystatyna (mg/l)                              | 0,2489                       | 0,3357           | -0,1510          | 0,0879     |
|   | p = 0,057                    | <b>p = 0,009</b> | p = 0,253        | p = 0,508  |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,1464                      | -0,2970          | 0,2283           | -0,0057    |
|   | p = 0,217                    | p = 0,011        | p = 0,052        | p = 0,962  |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | -0,1135                      | -0,3875          | 0,3005           | -0,0115    |
|   | p = 0,392                    | <b>p = 0,002</b> | <b>p = 0,021</b> | p = 0,931  |

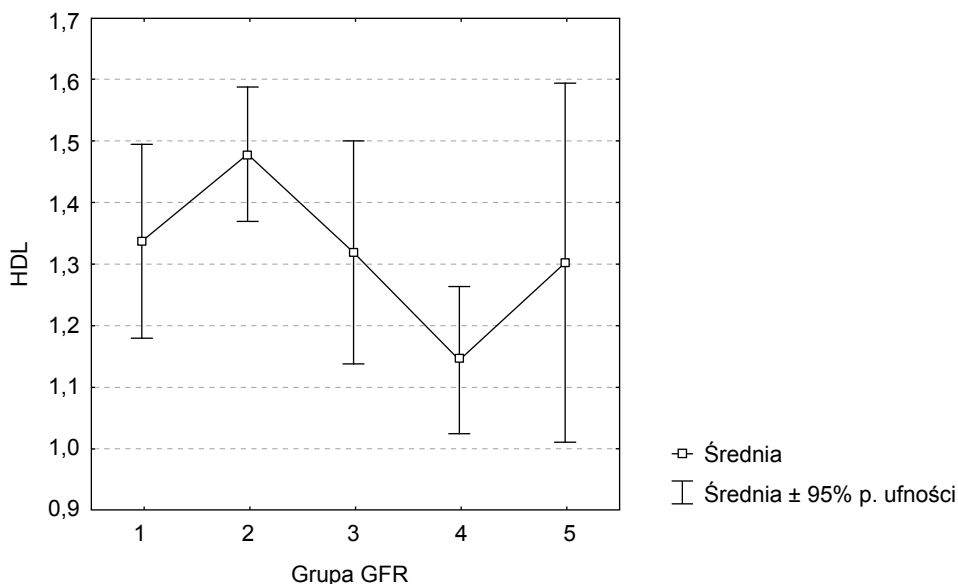
U dzieci z PChN stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem TGL i cystatyny C ( $r = 0,3357$ ;  $p = 0,009$ ) oraz eGFR liczonym metodą Fillera ( $r = -0,3875$ ;  $p = 0,002$ ). Stężenie cholesterolu HDL korelowało znamienne z eGFR wg Fillera ( $r = 0,3005$ ;  $p = 0,021$ ).

Tabela 17

Stężenia cholesterolu całkowitego, TGL, HDL i LDL w grupach dzieci bez PLK i z PLK

| Parametr                       | LVMI wiek wzrostowy |      |         |      | p     |
|--------------------------------|---------------------|------|---------|------|-------|
|                                | Bez PLK             |      | Z PLK   |      |       |
|                                | średnia             | SD   | średnia | SD   |       |
| Cholesterol całkowity (mmol/l) | 4,87                | 1,11 | 5,16    | 1,48 | 0,354 |
| HDL (mmol/l)                   | 1,49                | 0,39 | 1,15    | 0,46 | 0,001 |
| LDL (mmol/l)                   | 2,48                | 0,89 | 2,77    | 0,79 | 0,155 |
| TGL (mmol/l)                   | 1,69                | 0,99 | 2,17    | 1,5  | 0,108 |

W grupie dzieci z przerostem lewej komory serca wykazano znamienne niższe stężenie cholesterolu HDL (1,15 vs 1,49 mmol/l;  $p = 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK dla stężeń cholesterolu całkowitego, LDL i TGL.



Ryc. 13. Stężenie HDL w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

Na rycinie 13 przedstawiono średnie wartości stężenia cholesterolu HDL w badanych grupach dzieci w zależności od stadium PChN.

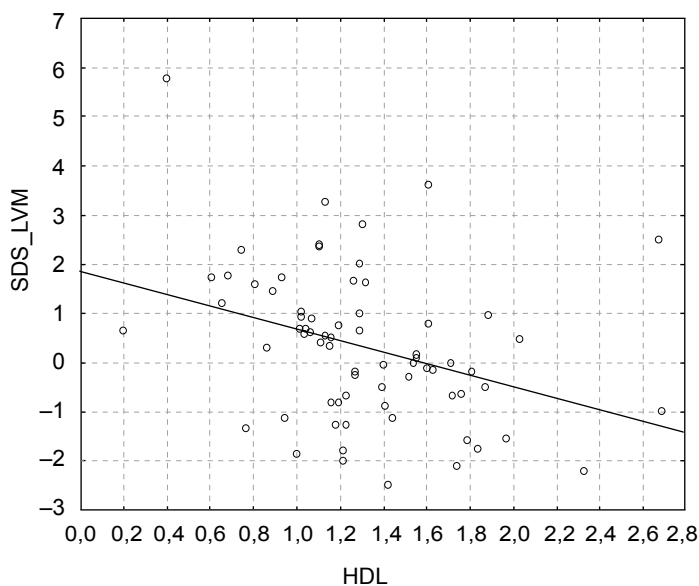
Tabela 18

Częstość występowania określonych zaburzeń lipidowych w zależności od obecności lub braku PLK u dzieci z PChN

| Parametr                        | bez PLK    | z PLK      | p             |
|---------------------------------|------------|------------|---------------|
| <b>Chol. c. &gt; 5,2 mmol/l</b> | 10 (40%)   | 15 (60%)   | 0,4556        |
| <b>HDL &lt; 1,1 mmol/l</b>      | 4 (20%)    | 16 (80%)   | <b>0,0013</b> |
| <b>LDL &gt; 2,6 mmol/l</b>      | 14 (46,7%) | 16 (53,3%) | 0,2129        |
| <b>LDL &gt; 3,4 mmol/l</b>      | 4 (33,3%)  | 8 (66,7%)  | 0,1005        |
| <b>TGL &gt; 1,7 mmol/l</b>      | 12 (43%)   | 16 (57%)   | 0,3296        |

W grupie dzieci z PLK nie stwierdzono częstszego występowania podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego ( $p = 0,4556$ ).

Dla częstości występowania obniżonego stężenia cholesterolu HDL stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK ( $p = 0,0013$ ). W grupie dzieci z PLK nie stwierdzono częstszego występowania zaburzeń lipidowych w postaci podwyższonego powyżej zalecanego stężenia cholesterolu LDL ( $p = 0,2129$ ) i podwyższonego stężenia TGL > 1,7 mmol/l ( $p = 0,3296$ ).



Ryc. 14. Zależność pomiędzy LVM w SD a stężeniem HDL w surowicy w grupie dzieci z PChN

Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy masą LK wyrażoną w SD a stężeniem HDL ( $r = -0,389$ ;  $p = 0,000$ ).

#### 4.4. Analiza wybranych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń układu sercowo-naczyniowego związanych z przewlekłą chorobą nerek

##### 4.4.1. Analiza markerów dysfunkcji śródbłonka u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

Tabela 19

Stężenia parametrów opisujących dysfunkcję śródbłonka w badanej grupie 71 dzieci z PChN

| Parametr                   | n  | średnia      | SD   | min. | maks. |
|----------------------------|----|--------------|------|------|-------|
| ADMA ( $\mu\text{mol/l}$ ) | 60 | <b>1,11</b>  | 0,34 | 0,47 | 1,89  |
| Trombomodulina (ng/ml)     | 66 | <b>10,87</b> | 4,90 | 3,46 | 25,65 |
| ICAM (ng/ml)               | 58 | <b>342,3</b> | 86,8 | 200  | 584,6 |
| Cz. von Willebranda (%)    | 65 | <b>81,6</b>  | 24,8 | 56,4 | 129,6 |

W tabeli 19 przedstawiono uzyskane wartości stężeń ADMA, trombomoduliny, ICAM i czynnika von Willebranda w badanej grupie dzieci z PChN. Stężenie ADMA powyżej normy podanej przez producenta ( $0,4\text{--}0,75 \mu\text{mol/l}$ ) stwierdzono u 49 (81,7%) pacjentów. Aktywność czynnika von Willebranda u badanych dzieci mieściła się w zakresie normy 50–160%.

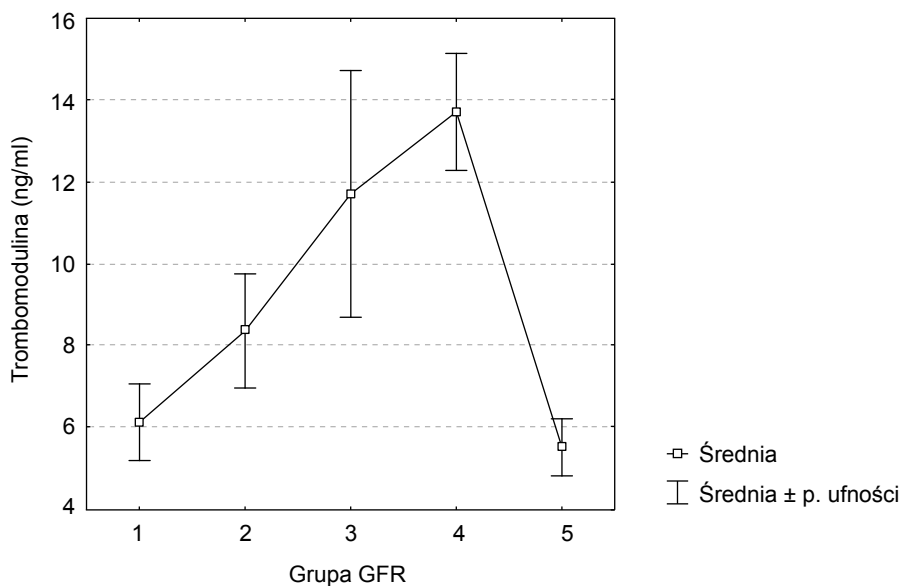
Tabela 20

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i wybranymi wynikami badań biochemicznych opisujących dysfunkcję śródbłónka u dzieci z PChN

| Parametr   | Trombo-<br>modulina<br>(ng/ml) | Cz. von Wille-<br>branda (%) | ADMA<br>( $\mu$ mol/l) | ICAM<br>(ng/ml) |
|--|--------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>Mocznik<br/>(mmol/l)</b>                            | 0,5044                         | 0,0382                       | 0,3864                 | -0,1652         |
|  | N = 70                         | N = 69                       | N = 64                 | N = 62          |
|  | <b>p = 0,000</b>               | p = 0,755                    | <b>p = 0,002</b>       | p = 0,199       |
| <b>Kreatynina<br/>(<math>\mu</math>mol/l)</b>          | 0,7408                         | 0,2055                       | 0,3956                 | 0,0994          |
|  | N = 70                         | N = 69                       | N = 64                 | N = 62          |
|  | <b>p = 0,000</b>               | p = 0,090                    | <b>p = 0,001</b>       | p = 0,442       |
| <b>Cystatyna<br/>(mg/l)</b>                            | 0,7753                         | 0,2248                       | 0,4214                 | 0,2548          |
|  | N = 57                         | N = 56                       | N = 51                 | N = 49          |
|  | <b>p = 0,000</b>               | p = 0,096                    | <b>p = 0,002</b>       | p = 0,077       |
| <b>eGFR kreatynina<br/>(ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | -0,6452                        | -0,2764                      | -0,2498                | 0,0929          |
|  | N = 70                         | N = 69                       | N = 64                 | N = 62          |
|  | <b>p = 0,000</b>               | <b>p = 0,022</b>             | <b>p = 0,046</b>       | p = 0,472       |
| <b>eGFR Filler<br/>(ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>     | -0,6241                        | -0,2059                      | -0,2613                | -0,0138         |
|  | N = 57                         | N = 56                       | N = 51                 | N = 49          |
|  | <b>p = 0,000</b>               | p = 0,128                    | p = 0,064              | p = 0,925       |

Wykazano bardzo silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami trombomoduliny a stężeniami mocznika ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,000$ ), kreatyniny ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,000$ ), cystatyny C ( $r = 0,775$ ;  $p = 0,000$ ) i ujemną z eGFR wg Schwartz’a ( $r = -0,645$ ;  $p = 0,000$ ) i Filler’a ( $r = -0,624$ ;  $p = 0,000$ ). Stężenie czynnika von Willebrand’a korelowało istotnie ujemnie z eGFR wyliczanym ze stężenia surowiczego kreatyniny ( $r = -0,276$ ;  $p = 0,02$ ). Stężenie ADMA korelowało zmiennie ze stężeniem mocznika ( $r = 0,386$ ;  $p = 0,002$ ), kreatyniny ( $r = 0,396$ ;  $p = 0,001$ ), cystatyny C ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,002$ ) i ujemnie z eGFR wg Schwartz’a ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,046$ ). Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a stężeniem ICAM.

Na rycinie 15 przedstawiono średnie wartości stężeń trombomoduliny w zależności od stadium PChN. Najwyższe średnie stężenia trombomoduliny obserwowano w grupie dzieci dializowanych. W grupach dzieci z PChN w stadium 4 i u dzieci dializowanych stwierdzono tendencję do wyższych średnich stężeń czynnika von Willebrand’a w porównaniu z innymi grupami.



Ryc. 15. Stężenie trombomoduliny w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

Tabela 21

Stężenia wybranych markerów dysfunkcji śródbłonna w grupie dzieci z PChN i PLK oraz w grupie bez PLK

| Parametr                | LVMI wiek wzrostowy |       |         |       | p     |
|-------------------------|---------------------|-------|---------|-------|-------|
|                         | Bez PLK             |       | Z PLK   |       |       |
|                         | średnia             | SD    | średnia | SD    |       |
| ADMA (μmol/l)           | 1,13                | 0,34  | 1,09    | 0,35  | 0,595 |
| Cz. von Willebranda (%) | 80,5                | 24,32 | 82,7    | 25,68 | 0,722 |
| ICAM (ng/ml)            | 344,3               | 82,6  | 340,4   | 91,8  | 0,865 |
| Trombomodulina (ng/ml)  | 8,91                | 3,67  | 12,94   | 5,24  | 0,000 |

W grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne wyższe stężenie trombomoduliny (12,94 vs 8,91 ng/ml;  $p = 0,000$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK dla stężenia ADMA (1,09 vs 1,13 μmol/l), czynnika von Willebranda (82,7 vs 80,5%) i stężenia ICAM (340,37 vs 344,29 ng/ml).

#### 4.4.2. Ocena aktywności nieswoistego stanu zapalnego

W badaniu oznaczano hsCRP jako jeden z uznanych nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z określonym zakresem wartości prawidłowych ( $< 1$  mg/l). Średnie stężenie hsCRP wynosiło  $983,74 \pm 2230,7$  ng/ml. W badanej grupie dzieci nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stężeniem hsCRP i parametrami funkcji nerek: stężeniem mocznika ( $r = 0,1172$ ;  $p = 0,334$ ), kreatyniny ( $r = 0,0348$ ;  $p = 0,775$ ), cystatyny C ( $r = 0,2311$ ;  $p = 0,084$ ), wartością eGFR wyliczaną ze stężenia kreatyniny ( $r = -0,1136$ ;  $p = 0,349$ ) i wartością eGFR liczoną wzorem Fillera ( $r = -0,2125$ ;  $p = 0,113$ ).

Stężenie hsCRP nie różniło się pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK ( $0,960$  vs  $1$ ;  $p = 0,9330$ ). Podwyższone stężenie hsCRP  $> 3$  mg/l stwierdzono u trojga dzieci z badanej grupy (w tym u dwojga dzieci dializowanych), a wartości pośrednie (od  $1$  do  $3$  mg/l) u czworga pacjentów.

Średnie stężenie fibrynogenu w badanej grupie dzieci z PChN wynosiło  $3,45 \pm 1,35$  g/l. Podwyższone stężenie fibrynogenu ( $> 3,5$  g/l) stwierdzono u 24 dzieci (33,8%). Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu fibrynogenu pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK ( $3,51$  vs  $3,39$  g/l;  $p = 0,727$ ). W grupie dzieci z przerostem LK nie stwierdzono częstszego występowania podwyższonego stężenia fibrynogenu ( $41,2$  vs  $58,8\%$ ;  $p = 0,2226$ ).

#### 4.4.3. Ocena efektu stresu oksydacyjnego

Do oceny stresu oksydacyjnego zastosowano oznaczenia stężenia oxLDL jako efektu oksydacji lipidów i stężenia grup karbonylowych powstających w wyniku oksydacji białek.

Tabela 22

Uzyskane wartości pomiarowe stężeń oksydowanych LDL i grup karbonylowych u dzieci z PChN

| Parametr                    | n  | średnia      | SD    | mediana | 25 pc | 75 pc  | min. | maks.  |
|-----------------------------|----|--------------|-------|---------|-------|--------|------|--------|
| oxLDL (U/l)                 | 65 | <b>85,35</b> | 28,41 | 84,42   | 67,40 | 102,99 | 0,00 | 176,14 |
| Grupy karbonylowe (nmol/mg) | 54 | <b>1,69</b>  | 1,49  | 1,22    | 0,69  | 1,96   | 0,11 | 6,35   |

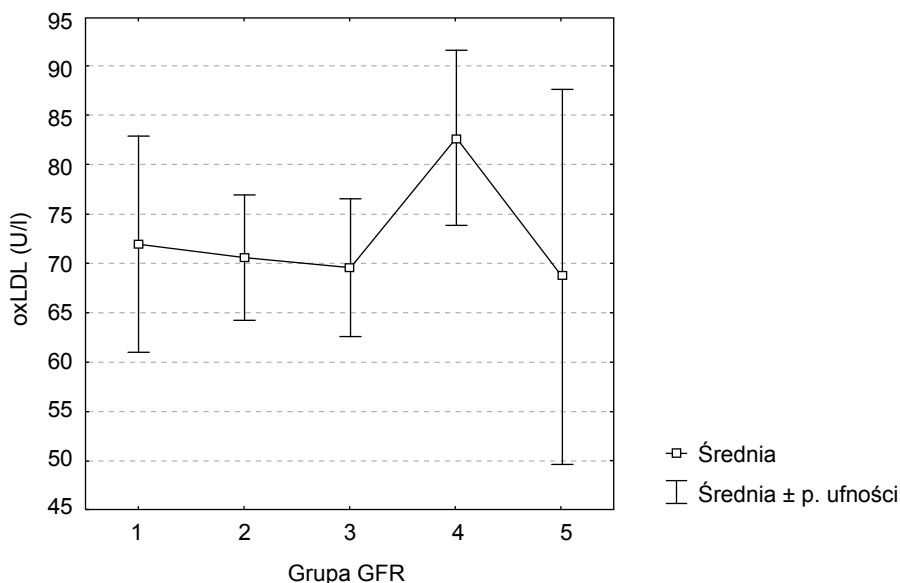
Średnie stężenie oxLDL u dzieci z PChN wynosiło  $85,35$  U/l, a karbonyli  $1,69$  nmol/mg. Podwyższone stężenie grup karbonylowych białek ( $> 4$  nmol/mg) stwierdzono u 6 z 54 pacjentów.

Tabela 23

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i stężeniami grup karbonylowych i oxLDL u dzieci z PChN

| Parametr                                      | Zawartość grup karbonylowych (nmol/mg) | oxLDL (U/l)      |
|---|--|------------------|
| Mocznik (mmol/l)                              | 0,2055                                 | 0,1278           |
|   | N = 56                                 | N = 70           |
|   | p = 0,129                              | p = 0,292        |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 0,2695                                 | 0,4092           |
|   | N = 56                                 | N = 70           |
|   | <b>p = 0,045</b>                       | <b>p = 0,000</b> |
| Cystatyna (mg/l)                              | 0,3711                                 | 0,4076           |
|   | N = 47                                 | N = 57           |
|   | <b>p = 0,010</b>                       | <b>p = 0,002</b> |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,2290                                | -0,1706          |
|   | N = 56                                 | N = 70           |
|   | p = 0,090                              | p = 0,158        |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | -0,2522                                | -0,2352          |
|   | N = 47                                 | N = 57           |
|   | p = 0,087                              | p = 0,078        |

Wykazano istotną korelację pomiędzy stężeniem grup karbonylowych i oxLDL a stężeniem kreatyniny i cystatyny C u dzieci z PChN (tab. 23).



Ryc. 16. Stężenie oxLDL w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

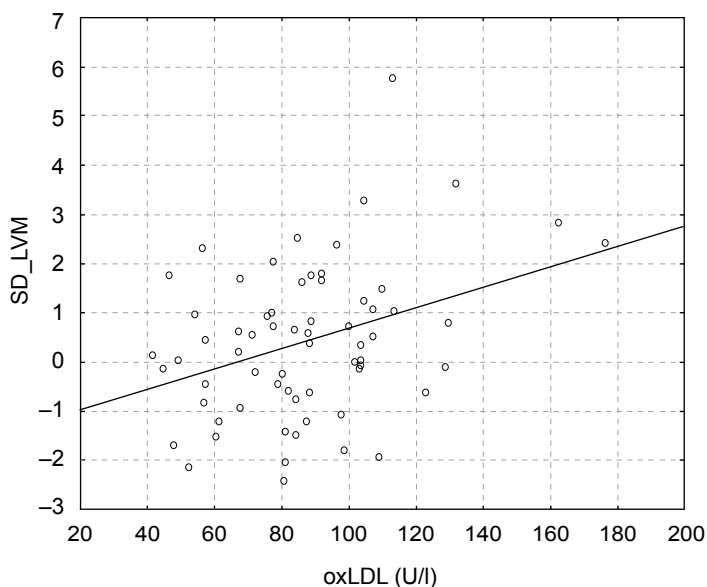
Na rycinie 16 przedstawiono średnie wartości stężeń oxLDL w zależności od stadium PChN i metody leczenia nerkozastępczego. Najwyższe średnie stężenia oxLDL stwierdzono w grupie dzieci dializowanych.

Tabela 24

Średnie stężenia oxLDL i grup karbonylowych w grupach dzieci w zależności od obecności lub braku PLK

| Parametr                    | LVMI wiek wzrostowy |       |         |       | p     |
|-----------------------------|---------------------|-------|---------|-------|-------|
|                             | Bez PLK             |       | Z PLK   |       |       |
|                             | średnia             | SD    | średnia | SD    |       |
| oxLDL (U/l)                 | 77,63               | 26,15 | 93,31   | 28,83 | 0,025 |
| Grupy karbonylowe (nmol/mg) | 1,70                | 1,40  | 1,68    | 1,60  | 0,966 |

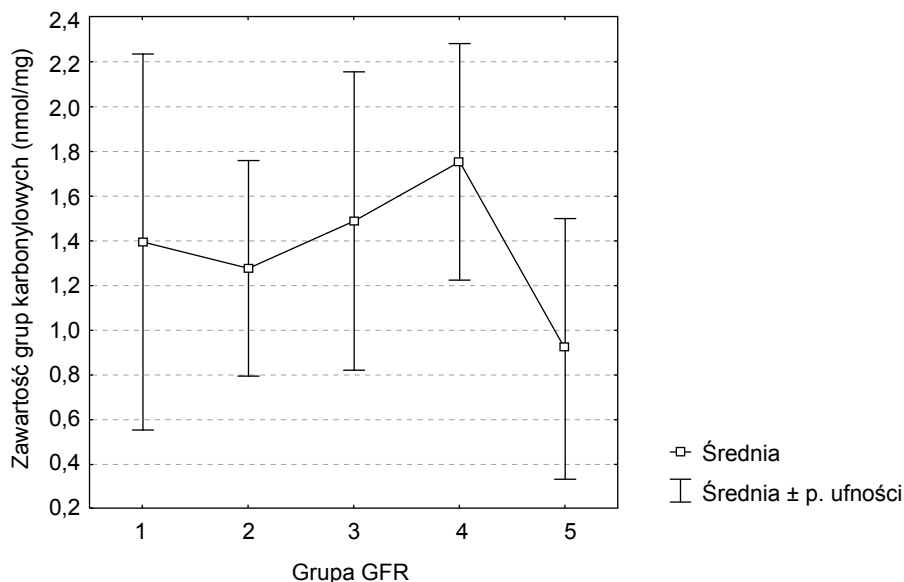
W grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne wyższe stężenie oxLDL (93,3 vs 77,6 U/l;  $p = 0,025$ ). Nie wykazano różnic stężenia grup karbonylowych pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK.



Ryc. 17. Zależność pomiędzy LVM w SD a stężeniem oxLDL w surowicy w grupie dzieci z PChN

Wykazano znamiennej korelację pomiędzy masą lewej komory wyrażoną w odchyleniach standardowych (LVM SD) a stężeniem oxLDL ( $r = 0,299$ ;  $p = 0,016$ ).





Ryc. 18. Zawartość grup karbonylowych u dzieci w zależności od stadium PChN

Na rycinie 18 przedstawiono średnie wartości stężeń grup karbonylowych białek w zależności od stadium PChN i metody leczenia nerkozastępczego. Obserwowano tendencję do wzrostu stężeń karbonyli z postępem PChN i obniżeniem średniego stężenia w grupie dzieci po przeszczepieniu nerki.

#### 4.4.4. Ocena stężeń podstawowych parametrów opisujących gospodarkę wapniowo-fosforanową

Z uwagi na udowodniony wpływ tych zaburzeń na układ krążenia u chorych z PChN oceniano stężenie w surowicy wapnia całkowitego i zjonizowanego, fosforanów, parathormonu (iPTH), iloczyn  $\text{Ca} \times \text{P}$  oraz dawki węglanu wapnia.

Tabela 25

Parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci z PChN

| Parametr                                    | n  | średnia       | SD     | mediana | 25 pc | 75 pc  | min. | maks.  |
|---|----|---------------|--------|---------|-------|--------|------|--------|
| Ca (mmol/l)                                 | 71 | <b>2,44</b>   | 0,15   | 2,47    | 2,37  | 2,52   | 1,94 | 2,73   |
| Ca <sup>++</sup> (mmol/l)                   | 65 | <b>1,16</b>   | 0,08   | 1,17    | 1,12  | 1,21   | 0,94 | 1,32   |
| P (mmol/l)                                  | 70 | <b>1,56</b>   | 0,34   | 1,52    | 1,33  | 1,75   | 0,94 | 2,89   |
| Ca x P (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ) | 70 | <b>3,77</b>   | 0,85   | 3,63    | 3,26  | 4,25   | 2,16 | 7,08   |
| PTH (pg/ml)                                 | 66 | <b>115,04</b> | 133,79 | 61,10   | 28,30 | 141,00 | 6,40 | 660,30 |

Uzyskane wartości stężeń wapnia całkowitego, zjonizowanego, fosforanów, parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 26

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i stężeniami wapnia, fosforanów i parathormonu u dzieci z PChN

| Parametr   | Ca <sup>++</sup><br>(mmol/l) | Ca<br>(mmol/l)   | P<br>(mmol/l)    | PTH<br>(pg/ml)   |
|--|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Mocznik<br>(mmol/l)                              | -0,1455                      | -0,1072          | 0,3286           | 0,3130           |
|  | p = 0,240                    | p = 0,360        | <b>p = 0,004</b> | <b>p = 0,009</b> |
| Kreatynina<br>(μmol/l)                           | -0,4935                      | -0,3871          | 0,5185           | 0,5199           |
|  | <b>p = 0,000</b>             | <b>p = 0,001</b> | <b>p = 0,000</b> | <b>p = 0,000</b> |
| Cystatyna C<br>(mg/l)                            | -0,5031                      | -0,4545          | 0,4770           | 0,4985           |
|  | <b>p = 0,000</b>             | <b>p = 0,000</b> | <b>p = 0,000</b> | <b>p = 0,000</b> |
| eGFR kreatynina<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 0,3043                       | 0,1977           | -0,3814          | -0,5015          |
|  | <b>p = 0,012</b>             | p = 0,089        | <b>p = 0,001</b> | <b>p = 0,000</b> |
| eGFR Filler<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | 0,3771                       | 0,3166           | -0,2421          | -0,4755          |
|  | <b>p = 0,005</b>             | <b>p = 0,014</b> | p = 0,065        | <b>p = 0,000</b> |

Wykazano istotne korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i stężeniami wapnia, fosforanów i parathormonu u dzieci z PChN. Ze wzrostem stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C wzrastało istotnie stężenie fosforanów i parathormonu w surowicy (tab. 26). Stężenie wapnia zjonizowanego i całkowitego korelowało ujemnie ze stężeniem kreatyniny i cystatyny C.

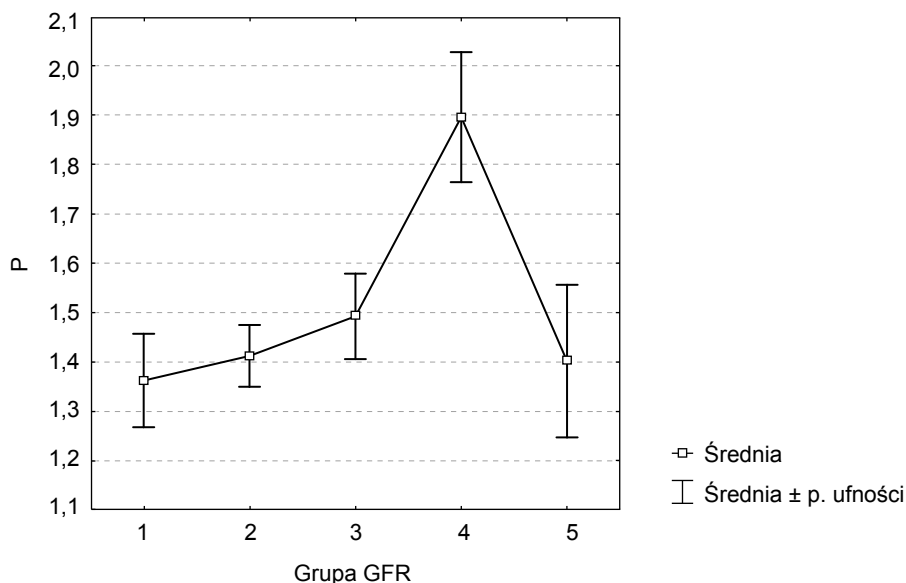
Tabela 27

Parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej w grupach dzieci z PChN w zależności od obecności lub braku PLK

| Parametr                                    | LVMI wiek wzrostowy |       |         |       | p     |
|---|---------------------|-------|---------|-------|-------|
|   | Bez PLK             |       | Z PLK   |       |       |
|   | średnia             | SD    | średnia | SD    |       |
| Ca (mmol/l)                                 | 2,47                | 0,10  | 2,36    | 0,29  | 0,033 |
| Ca <sup>++</sup> (mmol/l)                   | 1,17                | 0,06  | 1,15    | 0,09  | 0,427 |
| P (mmol/l)                                  | 1,51                | 0,24  | 1,62    | 0,42  | 0,162 |
| Ca x P (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ) | 3,73                | 0,62  | 3,82    | 1,05  | 0,680 |
| PTH (pg/ml)                                 | 96,9                | 124,4 | 135,5   | 142,9 | 0,245 |

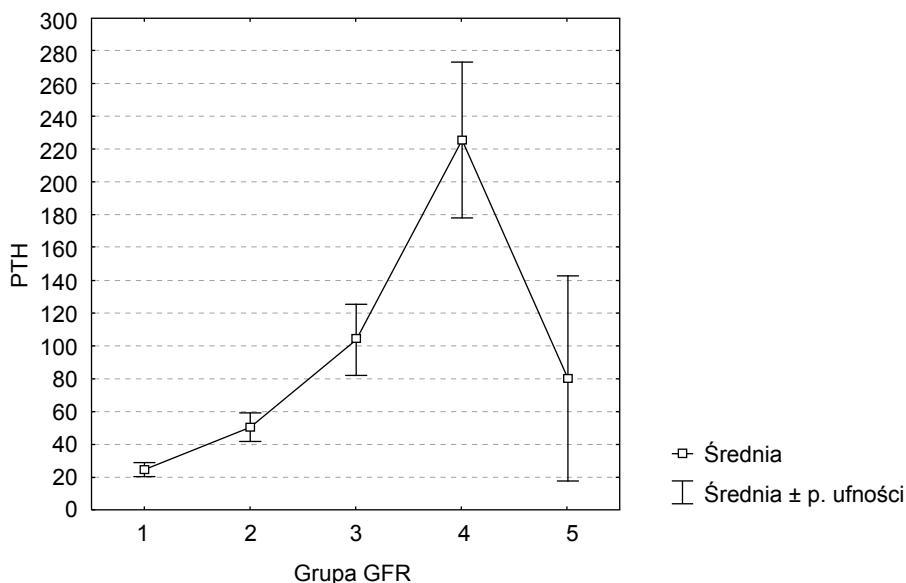
W grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne niższe stężenie wapnia całkowitego (2,36 vs 2,47 mmol/l; p = 0,033). Stężenia wapnia zjonizowanego, fosforu, iloczynu wapniowo-fosforanowego i parathormonu nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Leczenia węglanem wapnia (Calperos) wymagało 39 (55%) pacjentów, a aktywną postacią witaminy D<sub>3</sub> – 40 (56%). Wśród dzieci z PLK 23 (68%) było leczonych węglanem wapnia w dawce średnio 2,65 g/dobę.



Ryc. 19. Stężenie fosforanów w surowicy w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

W grupie dzieci dializowanych stwierdzono istotnie wyższe stężenie fosforanów w surowicy w porównaniu z grupami dzieci leczonych zachowawczo i po przeszczepieniu nerki.



Ryc. 20. Stężenie PTH w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

Pomimo stosowanego leczenia (aktywne metabolity witaminy D<sub>3</sub> i suplementacja wapnia) stężenie parathormonu narastało istotnie z postępem przewlekłej choroby nerek. U dzieci dializowanych stwierdzono znamienne wyższe wartości stężenia parathormonu w porównaniu z grupami pacjentów z PChN w stadium 1–4 i dziećmi po przeszczepieniu nerki.

#### 4.4.5. Ocena stanu odżywienia

Zaburzenia stanu odżywienia stanowią istotny czynnik ryzyka zgonu w grupie pacjentów z PChN. Do oceny stanu odżywienia zastosowano parametry biochemiczne – stężenie białka całkowitego, albuminy i TIBC oraz antropometryczne – wskaźniki talia/biodra, talia/wzrost, BMI oraz wyliczane metodą analizy bioimpedancji elektrycznej – zawartość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

Tabela 28

Parametry biochemiczne stanu odżywienia u dzieci z PChN

| Parametr               | n  | średnia      | SD    | min.  | maks. |
|------------------------|----|--------------|-------|-------|-------|
| Białko całkowite (g/l) | 71 | <b>72,12</b> | 8,40  | 41,50 | 89,20 |
| Albumina (g/l)         | 67 | <b>43,48</b> | 6,60  | 13,10 | 53,50 |
| TIBC (μmol/l)          | 67 | <b>56,50</b> | 13,63 | 28,90 | 86,60 |

Tabela 29

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i stężeniami białka całkowitego, albumin i TIBC u dzieci z PChN

| Parametr  | Białko całkowite<br>g/l | Albumina<br>g/l  | TIBC      |
|---|-------------------------|------------------|-----------|
| <b>Mocznik</b><br>(mmol/l)                              | 0,018                   | -0,046           | -0,141    |
|   | p = 0,879               | p = 0,701        | p = 0,245 |
| <b>Kreatynina</b><br>(μmol/l)                           | -0,102                  | -0,079           | -0,037    |
|   | p = 0,390               | p = 0,513        | p = 0,764 |
| <b>Cystatyna</b><br>(mg/l)                              | -0,257                  | -0,2696          | -0,075    |
|   | p = 0,047               | <b>p = 0,043</b> | p = 0,582 |
| <b>eGFR kreatynina</b><br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,099                  | 0,002            | 0,137     |
|   | p = 0,403               | p = 0,990        | p = 0,257 |
| <b>eGFR Filler</b><br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | 0,0775                  | 0,2409           | 0,227     |
|   | p = 0,556               | p = 0,071        | p = 0,093 |

U dzieci z PChN stwierdzono znamienne ujemną korelację pomiędzy stężeniem albuminy i stężeniem cystatyny C ( $r = -0,269$ ;  $p = 0,043$ ). Nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniem białka całkowitego i TIBC a parametrami funkcji nerek.

Tabela 30

Stężenie albuminy, białka całkowitego i TIBC w grupach dzieci z PChN w zależności od obecności lub braku PLK

| Parametr               | LVMI wiek wzrostowy |      |         |       | p      |
|------------------------|---------------------|------|---------|-------|--------|
|                        | Bez PLK             |      | Z PLK   |       |        |
|                        | średnia             | SD   | średnia | SD    |        |
| Albumina (g/l)         | 45,42               | 3,44 | 41,48   | 8,34  | 0,0134 |
| Białko całkowite (g/l) | 73,28               | 6,25 | 70,85   | 10,18 | 0,2249 |
| TIBC (μmol/l)          | 57,4                | 13,2 | 55,6    | 14,3  | 0,598  |

Dla TIBC i białka całkowitego nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami z PLK i bez PLK. Stężenie albuminy było istotnie niższe u dzieci z PLK (41,48 vs 45,42 g/l;  $p = 0,013$ ).

Tabela 31

Parametry antropometryczne w grupach dzieci z PChN w zależności od obecności lub braku PLK

| Parametr                     | LVMI wiek wzrostowy |      |         |      | p     |
|------------------------------|---------------------|------|---------|------|-------|
|                              | Bez PLK             |      | Z PLK   |      |       |
|                              | średnia             | SD   | średnia | SD   |       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )     | 16,7                | 2,60 | 18,6    | 4,80 | 0,039 |
| Pow. ciała (m <sup>2</sup> ) | 1,09                | 0,41 | 1,19    | 0,43 | 0,328 |
| SD – BMI                     | -0,85               | 1,59 | -0,17   | 1,41 | 0,067 |
| Talia/wzrost                 | 0,45                | 0,05 | 0,49    | 0,08 | 0,03  |
| Talia/biodra                 | 0,9                 | 0,08 | 0,91    | 0,07 | 0,51  |
| SD – masa c.                 | -1,12               | 1,88 | -0,91   | 1,74 | 0,634 |

BMI w kg/m<sup>2</sup> było istotnie wyższe u dzieci z PLK w porównaniu z grupą dzieci z prawidłową masą LK (18,6 vs 16,7 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,039$ ). Na podstawie wyliczonego BMI u 13 (18%) pacjentów rozpoznano niedożywienie ( $BMI < 5. pc$ ), u 5 (7%) nadwagę ( $BMI > 85. pc$  i  $< 95. pc$ ), a u 3 (4%) dzieci otyłość ( $BMI \geq 95. pc$ ). Dzieci z PLK miały istotnie wyższy wskaźnik obwodu talii do wzrostu (0,49 vs 0,45;  $p = 0,03$ ).

Tabela 32

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i oceny składu ciała metodą BIA u dzieci z PChN

| Parametr   | Kąt fazowy | TBW (l)   | FFM (kg)  | FM (kg)          | FM (%)           | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |
|--|------------|-----------|-----------|------------------|------------------|--------------------------|
| <b>Mocznik (mmol/l)</b>                            | 0,0859     | -0,0224   | -0,0280   | -0,2621          | -0,2808          | -0,2232                  |
|  | N = 71     | N = 62    | N = 62    | N = 62           | N = 62           | N = 62                   |
|  | p = 0,476  | p = 0,863 | p = 0,829 | <b>p = 0,040</b> | <b>p = 0,027</b> | p = 0,081                |
| <b>Kreatynina (μmol/l)</b>                         | 0,0161     | 0,0645    | 0,0455    | -0,1492          | -0,2191          | -0,1294                  |
|  | N = 71     | N = 62    | N = 62    | N = 62           | N = 62           | N = 62                   |
|  | p = 0,894  | p = 0,618 | p = 0,726 | p = 0,247        | p = 0,087        | p = 0,316                |
| <b>Cystatyna (mg/l)</b>                            | -0,1222    | -0,0510   | -0,0612   | -0,2149          | -0,2048          | -0,2251                  |
|  | N = 58     | N = 52    | N = 52    | N = 52           | N = 52           | N = 52                   |
|  | p = 0,361  | p = 0,719 | p = 0,666 | p = 0,126        | p = 0,145        | p = 0,109                |
| <b>eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | -0,0205    | 0,0701    | 0,0910    | 0,1584           | 0,1246           | 0,1783                   |
|  | N = 71     | N = 62    | N = 62    | N = 62           | N = 62           | N = 62                   |
|  | p = 0,865  | p = 0,588 | p = 0,482 | p = 0,219        | p = 0,334        | p = 0,165                |
| <b>eGFR Filler (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>     | 0,0587     | -0,0563   | -0,0365   | 0,0995           | 0,0775           | 0,0953                   |
|  | N = 58     | N = 52    | N = 52    | N = 52           | N = 52           | N = 52                   |
|  | p = 0,662  | p = 0,692 | p = 0,797 | p = 0,483        | p = 0,585        | p = 0,502                |

Zawartość tkanki tłuszczowej (w kg i % masy ciała) wyliczona metodą BIA korelowała ujemnie ze stężeniem mocznika.

Tabela 33

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i przestrzeni wodnych ustroju mierzonych metodą BIA u dzieci z PChN

| Parametr   | Kąt fazowy | ECW (l)   | ICW (l)   | ECW/ICW   |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Mocznik (mmol/l)</b>                            | 0,0859     | 0,0540    | -0,0236   | -0,0954   |
|  | N = 71     | N = 73    | N = 62    | N = 62    |
|  | p = 0,476  | p = 0,650 | p = 0,855 | p = 0,461 |
| <b>Kreatynina (μmol/l)</b>                         | 0,0161     | 0,0833    | 0,0774    | -0,2254   |
|  | N = 71     | N = 73    | N = 62    | N = 62    |
|  | p = 0,894  | p = 0,483 | p = 0,550 | p = 0,078 |
| <b>Cystatyna (mg/l)</b>                            | -0,1222    | 0,0065    | -0,0391   | -0,1446   |
|  | N = 58     | N = 59    | N = 52    | N = 52    |
|  | p = 0,361  | p = 0,961 | p = 0,783 | p = 0,307 |
| <b>eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | -0,0205    | 0,0007    | 0,0498    | 0,0505    |
|  | N = 71     | N = 73    | N = 62    | N = 62    |
|  | p = 0,865  | p = 0,995 | p = 0,701 | p = 0,696 |
| <b>eGFR Filler (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>     | 0,0587     | -0,1463   | -0,0755   | 0,1551    |
|  | N = 58     | N = 59    | N = 52    | N = 52    |
|  | p = 0,662  | p = 0,269 | p = 0,595 | p = 0,272 |

U dzieci z PChN nie stwierdzono zależności pomiędzy składowymi masy ciała, tj. zawartością beztłuszczowej masy ciała, całkowitej wody ustroju, przestrzeni wodnych wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, a parametrami funkcji nerek.

Tabela 34

Analiza składu masy ciała metodą BIA u dzieci z PChN w grupie bez PLK i w grupie dzieci z LVH

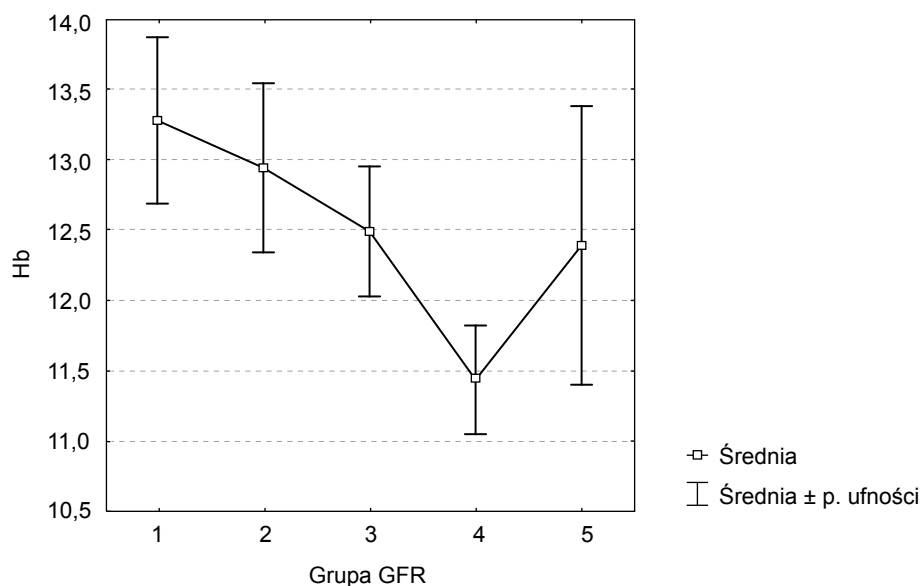
| Parametr        | LVMI wiek wzrostowy |       |         |       | p      |
|-----------------|---------------------|-------|---------|-------|--------|
|                 | Bez PLK             |       | Z PLK   |       |        |
|                 | średnia             | SD    | średnia | SD    |        |
| Kąt fazowy alfa | 4,71                | 1,50  | 5,05    | 1,10  | 0,2887 |
| BCM (kg)        | 17,53               | 7,34  | 18,03   | 8,27  | 0,8377 |
| BMI (kg/m²)     | 17,04               | 2,65  | 18,99   | 4,98  | 0,0672 |
| ECM (kg)        | 18,76               | 5,41  | 19,74   | 8,48  | 0,6628 |
| ECM/BCM         | 1,18                | 0,47  | 1,16    | 0,38  | 0,8358 |
| ECW (l)         | 9,71                | 3,36  | 10,98   | 3,87  | 0,1489 |
| ECW/ICW         | 1,04                | 0,49  | 0,90    | 0,31  | 0,1812 |
| FM (%)          | 14,21               | 8,42  | 12,99   | 11,86 | 0,6523 |
| FM (kg)         | 5,68                | 4,55  | 6,42    | 8,86  | 0,6880 |
| ICW (l)         | 12,02               | 6,44  | 14,39   | 7,90  | 0,2116 |
| FFM (kg)        | 30,65               | 13,49 | 34,73   | 15,52 | 0,2859 |
| TBW (l)         | 22,28               | 9,61  | 25,75   | 11,57 | 0,2160 |

Analiza składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej nie wykazała różnic pomiędzy dziećmi z PLK i dziećmi bez PLK. Zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała i przestrzeni wodnych ustroju nie różniła się pomiędzy grupami.

#### 4.4.6. Ocena wpływu niedokrwistości oraz leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną na częstość występowania przerostu lewej komory

W badanej grupie dzieci średnie stężenie hemoglobiny wynosiło  $12,1 \pm 1,68$  g/dl. Stężenie hemoglobiny u dzieci z przewlekłą chorobą nerek korelowało znamienne ujemnie ze stężeniem mocznika ( $r = -0,4151$ ;  $p = 0,000$ ), kreatyniny ( $r = -0,3645$ ;  $p = 0,001$ ), cystatyny C ( $r = -0,4733$ ;  $p = 0,000$ ) i dodatkowo z eGFR wyliczonym ze wzoru Schwartza ( $r = 0,3051$ ;  $p = 0,008$ ) i wzoru Fillera ( $r = 0,3752$ ;  $p = 0,003$ ).

Na rycinie 21 przedstawiono średnie stężenia Hb w zależności od stadium PChN. Wykazano istotnie niższe wartości stężeń hemoglobiny u dzieci dializowanych w porównaniu z dziećmi z PChN w stadium 1–4.



Ryc. 21. Stężenie hemoglobiny w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

U dzieci z PChN nie stwierdzono różnicy w stężeniu hemoglobiny pomiędzy grupami z PLK i bez PLK (11,96 vs 12,44 g/dl;  $p = 0,2385$ ). Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy masą lewej komory serca i stężeniem hemoglobiny (dla LVMI:  $r = -0,25$ ;  $p = 0,03$  i dla LVM SD:  $r = -0,27$ ;  $p = 0,02$ ).

34 dzieci z PChN wymagało leczenia erytropoetyną w celu uzyskania zalecanych stężeń hemoglobiny powyżej 11 g/dl. Średnia dawka erytropoetyny wynosiła 7000 j./miesiąc. Pomiędzy grupami dzieci wydzielonymi ze względu na obecność PLK nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości stosowania erytropoetyny ( $p = 0,0983$ ). Wśród dzieci z prawidłową masą LK 38% było leczonych erytropoetyną, a w grupie z PLK – 59%.

#### 4.4.7. Analiza specyficznych dla grupy badanej czynników wpływających na rozwój zaburzeń układu sercowo-naczyniowego

Podstawowe parametry funkcji nerek i wyniki badań biochemicznych uzyskanych w badanej grupie dzieci przedstawiono w tabeli 35.



Tabela 35

Podstawowe parametry funkcji nerek w badanej grupie 71 dzieci z PChN

| Parametr                                      | n  | średnia      | SD    | min.  | maks. |
|---|----|--------------|-------|-------|-------|
| Mocznik (mmol/l)                              | 71 | <b>14</b>    | 7,6   | 4,1   | 33,8  |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 71 | <b>312,7</b> | 284,6 | 32    | 1151  |
| Cystatyna (mg/l)                              | 59 | <b>2,95</b>  | 2,3   | 0,57  | 9,9   |
| Na (mmol/l)                                   | 71 | <b>139,7</b> | 3,5   | 122,4 | 149   |
| K (mmol/l)                                    | 71 | <b>4,56</b>  | 0,7   | 2,4   | 6,9   |
| Kwas moczowy (μmol/l)                         | 71 | <b>357,8</b> | 104,8 | 134,3 | 612,3 |
| Mocz białko (g/l)                             | 63 | <b>1,94</b>  | 7,75  | 0,0   | 57    |
| Mocz albumina (mg/l)                          | 59 | <b>263,2</b> | 901,4 | 1,5   | 6720  |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 71 | <b>32,3</b>  | 26,8  | 4,3   | 128,5 |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | 59 | <b>48,9</b>  | 37,9  | 6,9   | 172,2 |

Tabela 36

Stężenia aldosteronu, BNP i aktywność reninowa osocza w badanej grupie dzieci z PChN

| Parametr           | n  | średnia       | SD     | min. | maks.   |
|--------------------|----|---------------|--------|------|---------|
| Aldosteron (pg/ml) | 68 | <b>548,54</b> | 681,58 | 6,00 | 3261,00 |
| ARO (ng/ml/h)      | 66 | <b>7,06</b>   | 6,84   | 0,10 | 29,32   |
| BNP (pg/ml)        | 66 | <b>57,88</b>  | 303,97 | 1,00 | 2461,90 |

Podwyższoną aktywność reninową osocza stwierdzono u 30 dzieci, a obniżoną u 13. Stężenie aldosteronu powyżej normy wykryto u 25 pacjentów.

Tabela 37

Korelacje pomiędzy parametrami funkcji nerek i stężeniem aldosteronu, BNP i ARO u dzieci z PChN

| Parametr                                      | Aldosteron (pg/ml) | ARO (ng/ml/h) | BNP [pg/ml]      |
|---|--------------------|---------------|------------------|
| Mocznik (mmol/l)                              | 0,190              | -0,029        | 0,060            |
|   | N = 70             | N = 68        | N = 70           |
|   | p = 0,115          | p = 0,816     | p = 0,621        |
| Kreatynina (μmol/l)                           | 0,221              | -0,156        | 0,274            |
|   | N = 70             | N = 68        | N = 70           |
|   | p = 0,066          | p = 0,205     | <b>p = 0,022</b> |
| Cystatyna (mg/l)                              | 0,104              | -0,048        | 0,241            |
|   | N = 59             | N = 58        | N = 57           |
|   | p = 0,433          | p = 0,722     | p = 0,070        |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | -0,274             | 0,017         | -0,169           |
|   | N = 70             | N = 68        | N = 70           |
|   | <b>p = 0,022</b>   | p = 0,890     | p = 0,162        |
| eGFR Filler (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | -0,144             | -0,034        | -0,167           |
|   | N = 59             | N = 58        | N = 57           |
|   | p = 0,277          | p = 0,798     | p = 0,214        |

W grupie dzieci z PChN stężenie aldosteronu korelowało istotnie ujemnie z eGFR wyliczanym ze wzoru Schwartza ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,022$ ), natomiast stężenie BNP korelowało znamienne ze stężeniem kreatyniny ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,022$ ). Nie stwierdzono znamiennych zależności pomiędzy aktywnością reninową osocza a parametrami funkcji nerek. Ze względów etycznych przed badaniem nie odstawiano leków hipotensyjnych (w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny), co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki parametrów osi renina–angiotensyna–aldosteron.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK dla aktywności reninowej osocza (6,61 vs 7,45 ng/ml/h) i stężenia aldosteronu (425,88 vs 657,57 pg/ml) oraz nasilenia albuminurii (414,1 vs 126,9 mg/l).

Stężenie kwasu moczowego u dzieci z PChN korelowało znamienne dodatnio ze stężeniem mocznika ( $r = 0,3356$ ;  $p = 0,003$ ) i ujemnie z eGFR ( $r = -0,3438$ ;  $p = 0,007$ ). W grupie dzieci z PLK nie stwierdzono istotnie wyższych wartości stężenia kwasu moczowego (366 vs 350  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,5230$ ).

Podwyższone stężenie BNP (powyżej opublikowanych norm dla dzieci zdrowych) stwierdzono u 22 z 66 pacjentów (33,3%). U 2 dziewczynek poddawanych przewlekłej dializoterapii stężenie BNP przekroczyło 200 pg/ml, co może świadczyć o dysfunkcji rozkurczowej LK u jednej dziewczynki (BNP = 316,1 pg/ml i LVMI = 58,6  $\text{g/m}^2$ ), a u drugiej wiązało się ze znacznym przerostem LK (BNP = 2461,9 pg/ml i LVMI = 126,8  $\text{g/m}^2$ ).

Dla częstości występowania podwyższonego stężenia BNP stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK (53 vs 15%;  $p = 0,0015$ ).

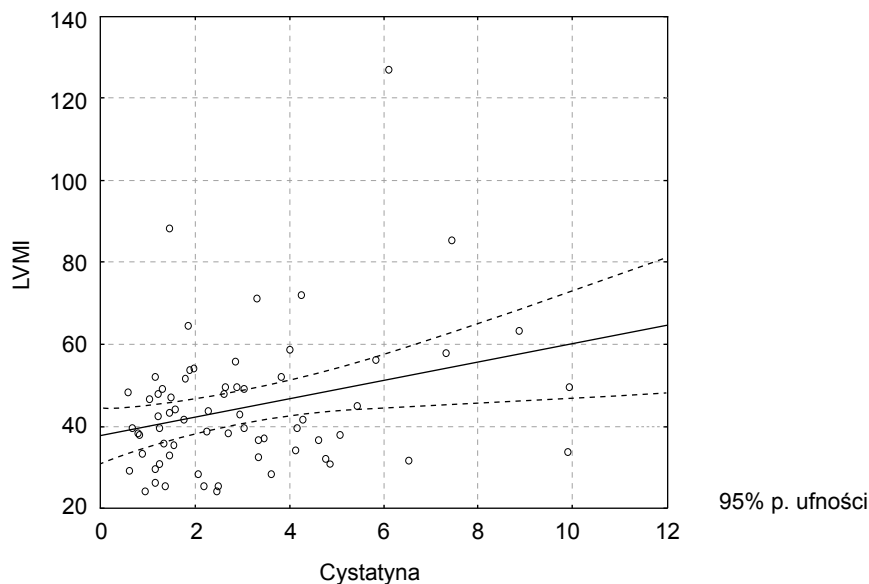
Pomiędzy grupami dzieci wydzielonymi ze względu na obecność PLK nie stwierdzono znamiennych różnic w czasie trwania choroby nerek (średnio 5,27 roku u pacjentów bez PLK vs 5,66 roku u dzieci z PLK;  $p = 0,7429$ ).

Tabela 38

Częstość występowania PLK u dzieci w zależności od stadium PChN

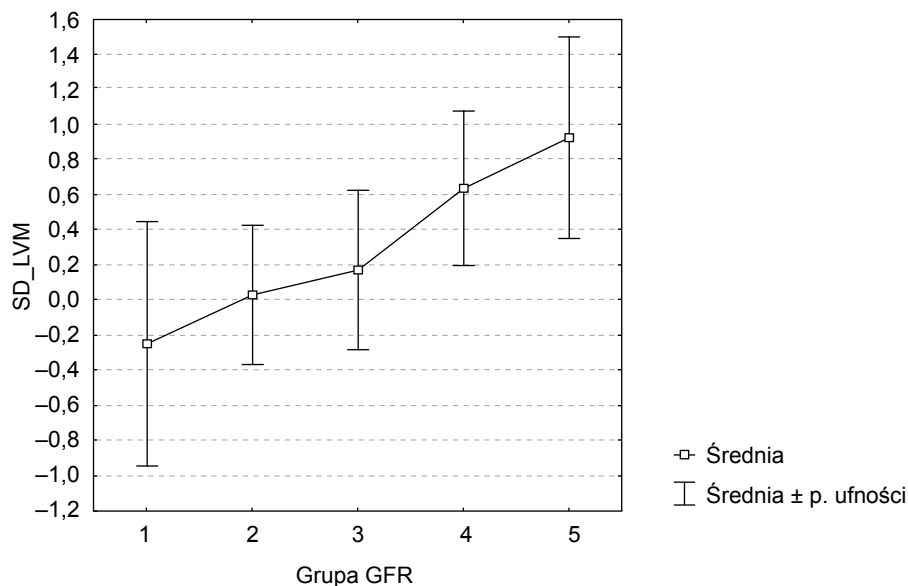
| Stadium PChN | LVMI         |              | Suma |
|--------------|--------------|--------------|------|
|              | Bez PLK      | Z PLK        |      |
| <b>1 + 2</b> | 8<br>72,73%  | 3<br>27,27%  | 11   |
| <b>3</b>     | 12<br>63,16% | 7<br>36,84%  | 19   |
| <b>4</b>     | 7<br>41,18%  | 10<br>58,82% | 17   |
| <b>5</b>     | 10<br>41,67% | 14<br>58,33% | 24   |
| <b>Suma</b>  | 37           | 34           | 71   |

Wykazano istotny wzrost częstości występowania PLK u dzieci ze stopniem zaawansowania niewydolności nerek ( $p = 0,0445$ ).



Ryc. 22. Zależność pomiędzy LVMI a stężeniem cystatyny C u dzieci z PChN

W grupie 71 dzieci z PChN w stadium 1–4 i dzieci dializowanych stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy masą lewej komory serca wyrażoną w SD oraz wskaźnikiem LVMI (ryc. 23) a stężeniem cystatyny C (dla LVM w SD  $r = 0,397$ ;  $p = 0,000$ ; dla LVMI  $r = 0,29$ ;  $p = 0,017$ ).



Ryc. 23. LVM w SD w zależności od stadium PChN (grupa 1: GFR > 60, grupa 2: GFR = 30–59, grupa 3: GFR = 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, grupa 4 – dzieci dializowane, grupa 5 – dzieci po przeszczepieniu nerki)

Wyższe wartości masy lewej komory serca (w SD) obserwowano w zaawansowanych stadiach PChN – u dzieci dializowanych i po przeszczepieniu nerki.

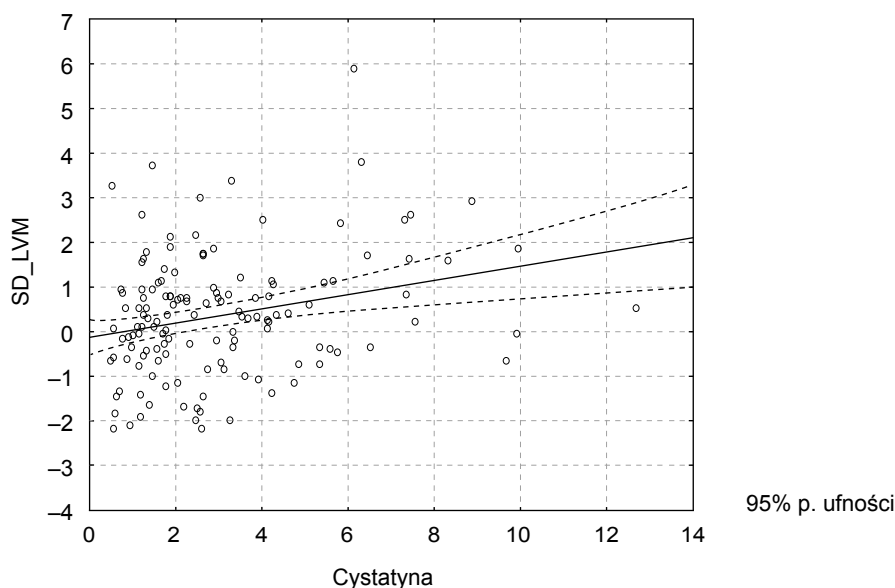
#### 4.5. Analiza wybranych parametrów dla wszystkich badań w okresie 3-letniej obserwacji

Dalszej analizie poddano wyniki 144 pomiarów uzyskanych w czasie 3-letniej obserwacji w grupie 71 dzieci z PChN w stadium 1–4 i poddanych przewlekłej dializoterapii. Osobno analizowano wyniki 10 pomiarów u dzieci po przeszczepieniu nerki.

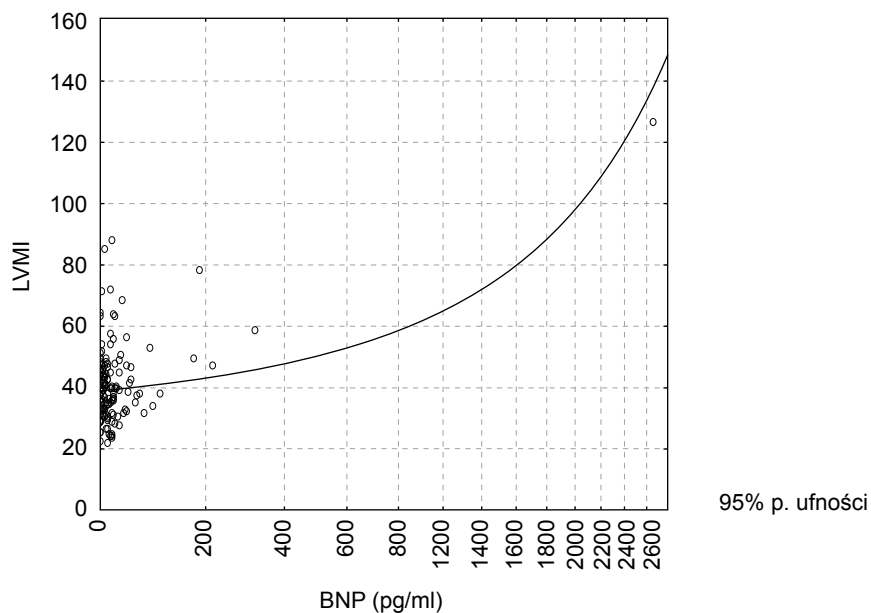
Dla wszystkich pomiarów wykazano istotną zależność pomiędzy masą lewej komory serca wyrażoną w SD a stężeniem cystatyny C ( $r = 0,262$ ;  $p = 0,002$ ), BNP ( $R = 0,25$ ;  $p = 0,003$ ), trombomoduliny ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,000$ ), oxLDL ( $r = 0,233$ ;  $p = 0,008$ ), albuminy ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,001$ ), HDL ( $r = -0,307$ ;  $p = 0,000$ ) i Hb ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,05$ ) u dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych.

Nie stwierdzono znamiennej korelacji pomiędzy LVM SD a stężeniem ADMA, czynnika von Willebranda, ICAM-1, grup karbonylowych i PTH w analizowanej grupie pomiarów.

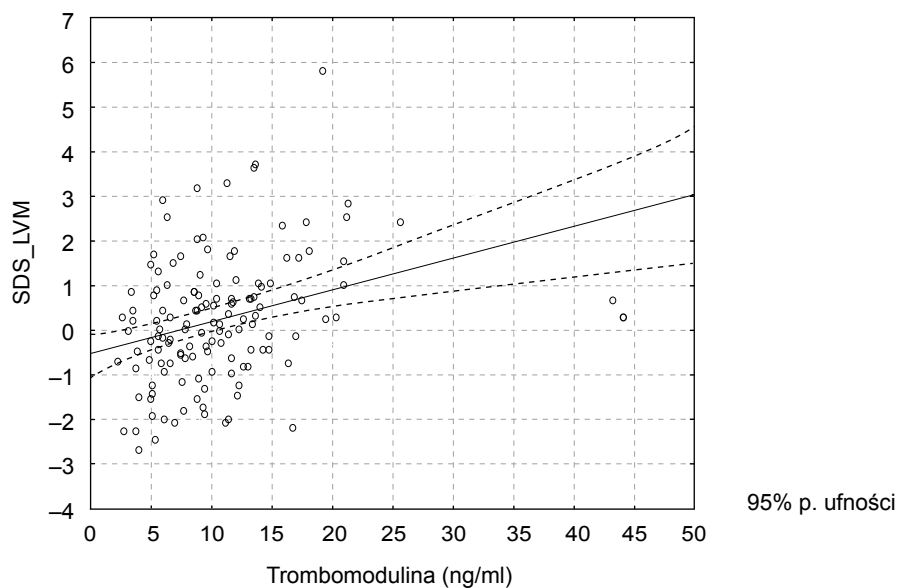
Dla pomiarów wykonanych w 3-letnim okresie obserwacji wykazano również istotną zależność pomiędzy LVMI a BMI w SD ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,043$ ) oraz stężeniem cystatyny C ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,035$ ), BNP ( $r = 0,547$ ;  $p = 0,000$ ), trombomoduliny ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,002$ ), oxLDL ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,000$ ), albuminy ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,000$ ), HDL ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,014$ ) i Hb ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,03$ ) u dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych.



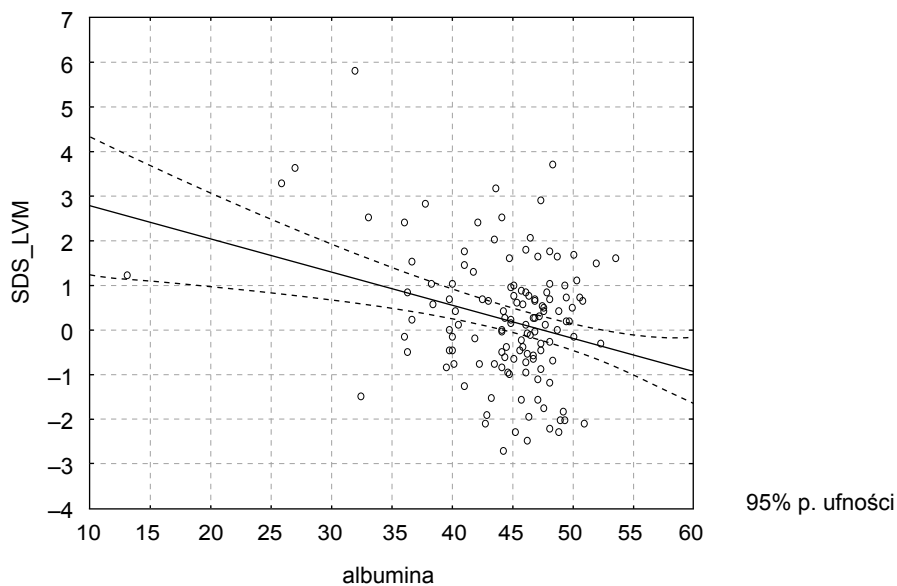
Ryc. 24. Zależność pomiędzy LVM w SD a stężeniem cystatyny w surowicy dla wszystkich pomiarów w grupie dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych



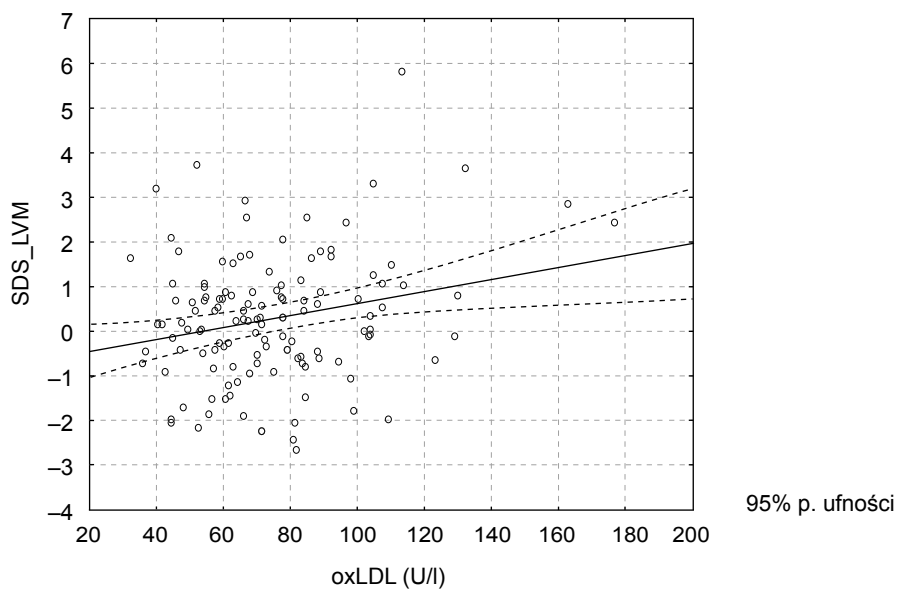
Ryc. 25. Zależność pomiędzy LVMI a stężeniem BNP w surowicy dla wszystkich pomiarów w grupie dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych



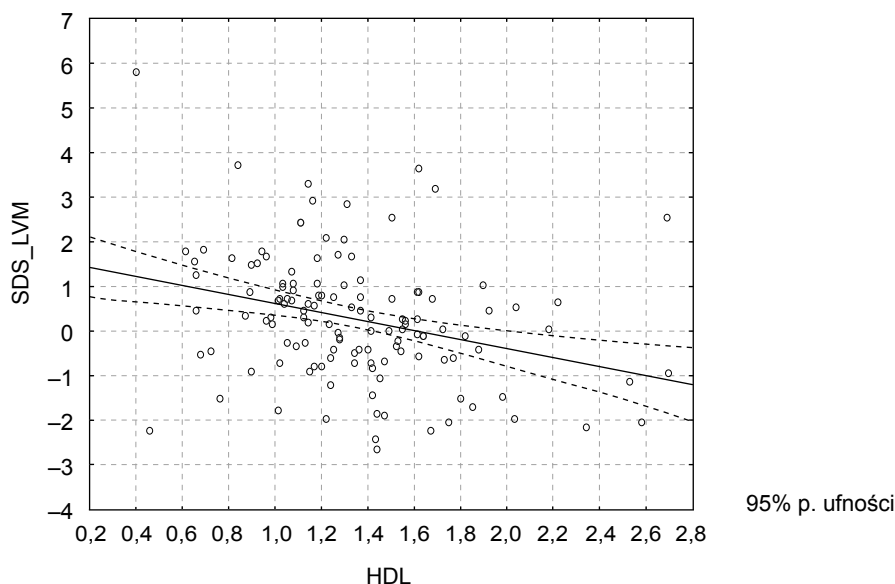
Ryc. 26. Zależność pomiędzy LVM SD a stężeniem trombomoduliny w surowicy dla wszystkich pomiarów w grupie dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych



Ryc. 27. Zależność pomiędzy LVM SD a stężeniem albuminy w surowicy dla wszystkich pomiarów w grupie dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych



Ryc. 28. Zależność pomiędzy LVM SD a stężeniem oxLDL w surowicy dla wszystkich pomiarów w grupie dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych



Ryc. 29. Zależność pomiędzy LVM SD a stężeniem HDL w surowicy dla wszystkich pomiarów w grupie dzieci z PChN w stadium 1–4 i dializowanych

#### 4.6. Przerost lewej komory serca u dzieci po przeszczepieniu nerki

W trakcie 3-letniej obserwacji wykonano pomiary w grupie 10 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych przeszczepieniem nerki. Wszyscy pacjenci mieli wykonane badania w pierwszym roku po zabiegu przeszczepienia narządu. Przerost lewej komory serca stwierdzono u 7 z 10 chorych (70%) i remodeling u jednego pacjenta, pomimo uzyskania znamiennej poprawy badanych parametrów biochemicznych i metabolicznych (tab. 39). U 4 pacjentów stwierdzono koncentryczny przerost mięśnia sercowego i u 3 pacjentów przerost ekscentryczny. LVMI wynosiło średnio  $45,6 \text{ g/m}^{2,7}$ , IVS z-score 1,2, LVPWT z-score 1,0, E/A 1,35, a IMT tętnic szyjnych  $0,0513 \text{ cm}$ . Średni wzrost pacjentów wynosił  $-1,6 \text{ SD} \pm 1,6$ , średnia masa ciała  $-1,0 \text{ SD} \pm 2,8$  i średnie BMI  $-0,1 \text{ SD} \pm 1,8$ . W ABPM zanotowano wartości skurczowego CTK od 97 do 122 mm Hg, średnio 116 mm Hg, rozkurczowego CTK od 60 do 83 mm Hg, średnio 72 mm Hg i MAP od 74 do 96 mm Hg, średnio 86 mm Hg.

Tabela 39

Podstawowe badania biochemiczne, laboratoryjne i wyliczone wartości eGFR w grupie dzieci po przeszczepieniu nerki

| Parametr                                     | średnia | mediana | min.  | maks. | 25 pc | 75 pc | SD   |
|--|---------|---------|-------|-------|-------|-------|------|
| Hb (g/dl)                                    | 12,4    | 12,1    | 10,4  | 15,5  | 11,7  | 12,8  | 1,4  |
| Ca <sup>++</sup> (mmol/l)                    | 1,2     | 1,2     | 1,1   | 1,4   | 1,2   | 1,3   | 0,1  |
| Ca (mmol/l)                                  | 2,5     | 2,5     | 2,3   | 2,7   | 2,5   | 2,6   | 0,1  |
| P (mmol/l)                                   | 1,4     | 1,4     | 1,1   | 1,8   | 1,2   | 1,6   | 0,2  |
| Cholesterol całkow. (mmol/l)                 | 4,9     | 4,5     | 3,5   | 7,1   | 4,3   | 5,5   | 1,1  |
| TGL (mmol/l)                                 | 1,7     | 2,0     | 0,9   | 2,7   | 1,2   | 2,1   | 0,6  |
| HDL (mmol/l)                                 | 1,3     | 1,2     | 0,7   | 1,9   | 1,1   | 1,6   | 0,4  |
| LDL (mmol/l)                                 | 2,7     | 2,8     | 1,4   | 3,8   | 2,5   | 3,0   | 0,6  |
| Mocznik (mmol/l)                             | 8,2     | 8,1     | 2,7   | 21,0  | 4,2   | 8,6   | 5,5  |
| Kreatynina (μmol/l)                          | 76,8    | 78,9    | 38,0  | 134,8 | 39,9  | 94,0  | 32   |
| Cystatyna (mg/l)                             | 1,2     | 1,4     | 0,5   | 1,9   | 0,8   | 1,4   | 0,5  |
| eGFR kreatynina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 74,7    | 69,4    | 39,3  | 127,1 | 57,8  | 92,3  | 25,3 |
| eGFR Filler (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )     | 94,2    | 68,7    | 60,8  | 183,0 | 62,8  | 121,1 | 49,1 |
| Kwas moczowy (μmol/l)                        | 321,7   | 281,0   | 230,2 | 529,0 | 248,9 | 374,8 | 96,2 |
| Białko całkowite (g/l)                       | 72,5    | 71,7    | 64,7  | 79,4  | 69,4  | 78,0  | 5,6  |
| Albumina (g/l)                               | 45,3    | 46,1    | 39,0  | 50,2  | 41,6  | 49,0  | 3,9  |
| PTH (pg/ml)                                  | 80,2    | 51,8    | 21,2  | 203,9 | 30,8  | 139,6 | 67,6 |
| Fibrynogen (g/l)                             | 3,0     | 3,1     | 1,8   | 4,0   | 2,6   | 3,4   | 0,7  |
| Mocz białko (g/l)                            | 0,1     | 0,1     | 0,0   | 0,4   | 0,1   | 0,1   | 0,1  |

Tabela 40

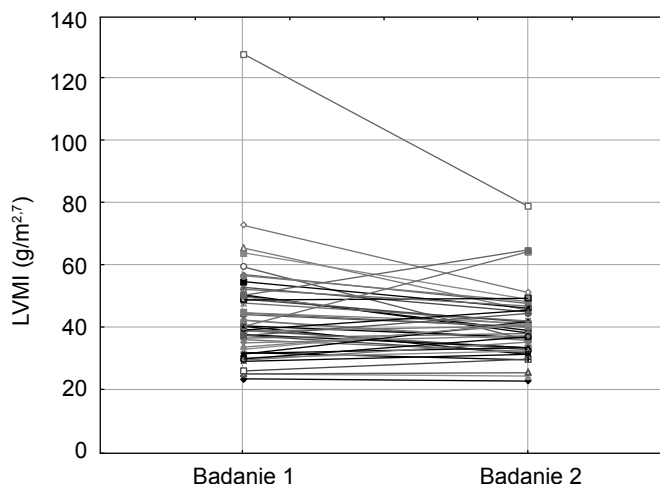
Wartości wybranych parametrów biochemicznych w grupie dzieci po przeszczepieniu nerki

| Parametr                     | średnia | mediana | min.  | maks.   | 25 pc | 75 pc | SD     |
|------------------------------|---------|---------|-------|---------|-------|-------|--------|
| Trombomodulina (ng/ml)       | 5,5     | 5,7     | 3,6   | 6,8     | 5,2   | 6,0   | 0,9    |
| Cz. von Willebranda (%)      | 82,6    | 89,8    | 49,6  | 92,8    | 78,4  | 91,2  | 15,6   |
| Grupy karbonylowe (nmol /mg) | 0,9     | 1,0     | 0,7   | 1,1     | 0,7   | 1,1   | 0,2    |
| ADMA (umol/l)                | 1,0     | 0,8     | 0,5   | 1,6     | 0,8   | 1,3   | 0,4    |
| BNP (pg/ml)                  | 27,4    | 20,8    | 1,0   | 110,6   | 4,9   | 28,4  | 35,4   |
| oxLDL (U/l)                  | 68,4    | 62,4    | 38,5  | 109,3   | 53,2  | 77,7  | 24,7   |
| CRP (ng/ml)                  | 878,6   | 302,3   | 36,8  | 3 173,0 | 92,3  | 967,8 | 1093,6 |
| ICAM (ng/ml)                 | 420,6   | 441,4   | 294,8 | 622,0   | 299,2 | 445,5 | 134,3  |



#### 4.7. Ocena zmiany masy lewej komory serca w rocznej obserwacji w badanej populacji

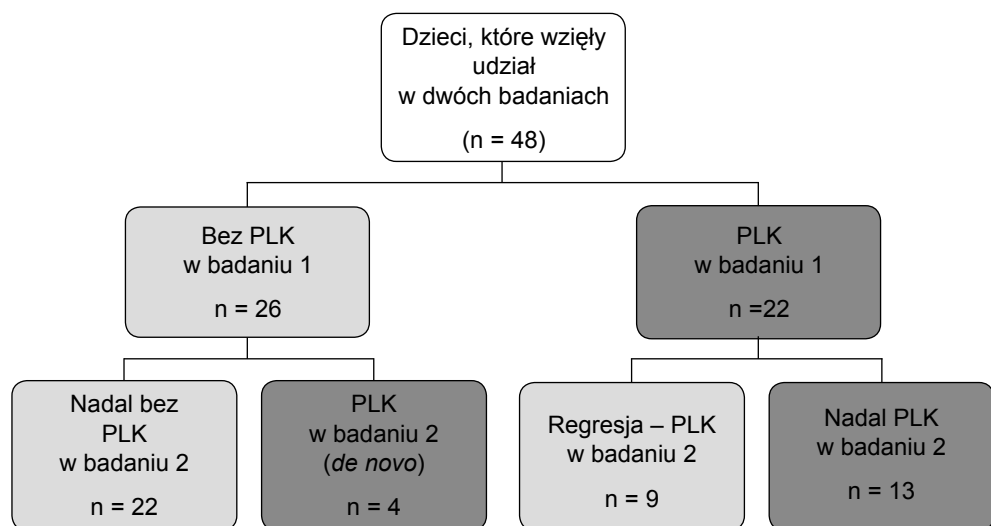
U 48 pacjentów wykonano 2 badania echokardiograficzne w odstępie roku. Na rysunku 30 przedstawiono graficznie zmianę wartości LVMI u poszczególnych pacjentów z PChN w okresie rocznej obserwacji.



Ryc. 30. Wykres zmian wartości LVMI ( $\text{g/m}^{2.7}$ ) u dzieci z PChN w badaniu wyjściowym (badanie 1) i po roku obserwacji (badanie 2)

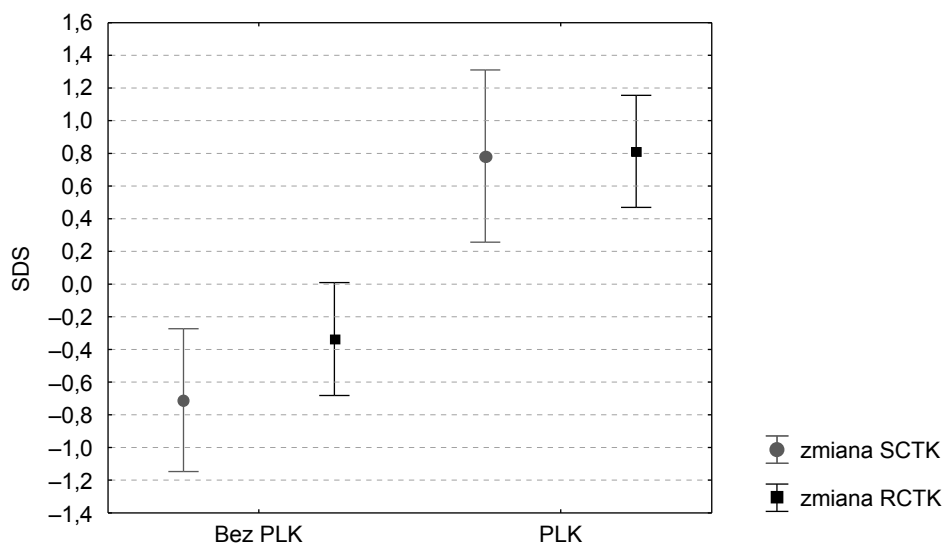
U jednej dziewczynki stwierdzono – w kolejnych wykonywanych co roku badaniach – spadek znacznie podwyższonego w pierwszym badaniu LVMI ( $126,8$  vs  $78$  vs  $48,4 \text{ g/m}^{2.7}$ ) z towarzyszącym spadkiem stężenia BNP ( $2461,9$  vs  $184,68$  vs  $28,35 \text{ pg/ml}$ ). U tej pacjentki obserwowano również lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w kolejnych latach leczenia wyrażoną spadkiem MAP ( $108$  vs  $96$  vs  $86 \text{ mm Hg}$ ).

W badaniu wyjściowym u 26 spośród 48 pacjentów nie stwierdzono przerostu lewej komory serca – z tej grupy pacjentów po rocznej obserwacji czworo rozwinęło PLK *de novo*, a reszta pacjentów pozostawała bez PLK. Regresję PLK obserwowano u 9 spośród 22 pacjentów z PLK w badaniu wyjściowym, a u 13 pacjentów wykazano utrzymywanie się przerostu LK. W drugim badaniu echokardiograficznym PLK stwierdzono łącznie u 17 pacjentów, a prawidłową masę lewej komory u 31 dzieci. Dalszej analizie poddano 2 grupy dzieci – grupę dzieci z przerostem LK, u których w drugim badaniu stwierdzono utrzymywanie się PLK obecnego w pierwszym badaniu lub przerost *de novo* ( $n = 17$ ) oraz grupę dzieci PLK – z prawidłową masą LK ( $n = 31$ ) (ryc. 31).

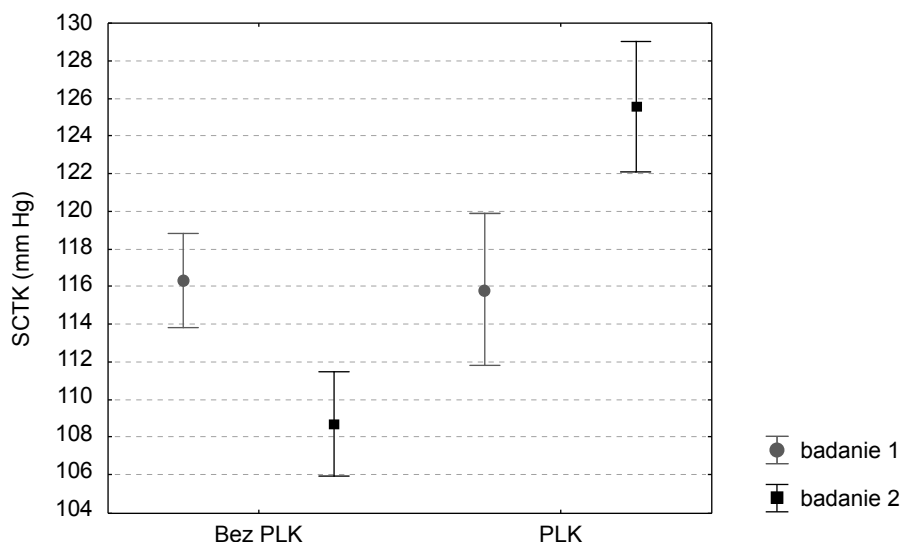


Ryc. 31. Schemat podziału na grupy w zależności od obecności PLK w badaniu wyjściowym i badaniu drugim po 12 miesiącach obserwacji u dzieci z PChN

W grupie dzieci z PLK wykazano wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w stosunku do wartości wyjściowych o średnio 0,8 SD w okresie rocznej obserwacji (ryc. 32). W badaniu wyjściowym średnie skurczowe CTK wynosiło w obu grupach 116 mm Hg. W grupie dzieci z prawidłową masą LK w badaniu 2 stwierdzono znamienne obniżenie skurczowego CTK wobec wartości wyjściowych, natomiast u dzieci z PLK znamienny wzrost SCTK w czasie rocznej obserwacji (ryc. 33).



Ryc. 32. Różnica skurczowego i rozkurczowego CTK (wyrażona w SD) pomiędzy badaniem drugim i wyjściowym w grupach dzieci bez PLK i z PLK



Ryc. 33. Średnie wartości skurczowego CTK w badaniu 1 i po roku obserwacji (badanie 2) u dzieci bez PLK i z PLK

Tabela 41

Wybrane parametry w grupach dzieci bez PLK i z PLK w badaniu wyjściowym

| Parametr                   | LVMI wiek wzrostowy |      |         |      | p     |
|----------------------------|---------------------|------|---------|------|-------|
|                            | Bez PLK             |      | Z PLK   |      |       |
|                            | średnia             | SD   | średnia | SD   |       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 16,7                | 2,5  | 18,9    | 4,8  | 0,04  |
| Wzrost (SD)                | −0,59               | 1,4  | −1,56   | 1,3  | 0,015 |
| Ca (mmol/l)                | 2,47                | 0,14 | 2,33    | 0,34 | 0,05  |
| Fibrynogen (g/l)           | 2,72                | 0,94 | 3,53    | 1,18 | 0,02  |
| ADMA (umol/l)              | 1,17                | 0,31 | 0,98    | 0,23 | 0,03  |
| LVMI (g/m <sup>2,7</sup> ) | 38,9                | 12   | 50,5    | 21,5 | 0,02  |
| LVM (SD)                   | −0,42               | 1,2  | 1,33    | 1,5  | 0,00  |
| LVDD (cm)                  | 3,9                 | 0,75 | 4,6     | 0,83 | 0,004 |
| A                          | 58                  | 18,6 | 70,2    | 16,1 | 0,029 |
| E/A                        | 1,73                | 0,53 | 1,38    | 0,37 | 0,016 |
| IMT (cm)                   | 0,05                | 0,01 | 0,06    | 0,01 | 0,01  |

W badaniu wyjściowym dzieci z PLK cechowało istotnie wyższe BMI (18,9 vs 16,7 kg/m<sup>2</sup>; p = 0,04) oraz niższy wzrost w SD (-1,56 vs -0,51; p = 0,015), wyższe stężenie fibrynogenu (3,53 vs 2,72 g/l; p = 0,02), w badaniach obrazowych wyższe wartości LVMI (50,5 vs 38,9 kg/m<sup>2,7</sup>; p = 0,02) oraz LVM w SD (1,33 vs -0,42; p = 0,00), zwiększona maksymalna prędkość późnego napływu mitralnego A (70,2 vs 58; p = 0,029) z niższym E/A (1,38 vs 1,73; p = 0,016) oraz wyższe IMT tętnic szyjnych (0,06 vs

0,05 cm;  $p = 0,01$ ). Grupa dzieci z PLK miała wyjściowo znacznie niższe stężenie ADMA (0,98 vs 1,17  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,03$ ). Po roku stężenie ADMA u dzieci z P LK utrzymywało się (0,96  $\mu\text{mol/l}$ ), natomiast uległo obniżeniu w grupie z prawidłową masą LK do 0,86  $\mu\text{mol/l}$ .

Tabela 42

Wybrane parametry w grupach dzieci bez PLK i z PLK w badaniu wykonanym po rocznej obserwacji

| Parametr                 | LVMI wiek wzrostowy |      |         |      | p     |
|--------------------------|---------------------|------|---------|------|-------|
|                          | Bez PLK             |      | Z PLK   |      |       |
|                          | średnia             | SD   | średnia | SD   |       |
| ADMA (umol/l)            | 0,86                | 0,45 | 0,96    | 0,36 | 0,42  |
| BNP (pg/ml)              | 16,9                | 14   | 41,6    | 63   | 0,04  |
| Leczenie diuretykami (%) | 35                  | 49   | 6       | 25   | 0,02  |
| SCTK (mm Hg)             | 109                 | 15   | 126     | 14   | 0,000 |
| RCTK (mm Hg)             | 66                  | 8,4  | 78      | 10,6 | 0,000 |
| SCTK dzień (mm Hg)       | 112                 | 11   | 119     | 8    | 0,037 |
| MAP dzień (mm Hg)        | 83                  | 7,2  | 88      | 7    | 0,048 |
| RCTK noc (mm Hg)         | 57                  | 6,7  | 60      | 9    | 0,02  |
| MAP noc (mm Hg)          | 73                  | 7,5  | 78      | 7,8  | 0,028 |
| PP (mm Hg)               | 43                  | 6,3  | 47      | 7,8  | 0,038 |
| SCTK 24 godz. (mm Hg)    | 109                 | 10   | 116     | 8    | 0,036 |
| MAP 24 godz. (mm Hg)     | 80,5                | 7,2  | 85      | 7,2  | 0,000 |
| LVMI                     | 35,1                | 6,6  | 47,3    | 11,2 | 0,000 |
| LVM (SD)                 | 0,6                 | 0,82 | 1,27    | 0,96 | 0,000 |
| LVDD (cm)                | 4                   | 6,7  | 4,64    | 5,2  | 0,003 |

W badaniu drugim dzieci z przerostem lewej komory serca miały znacznie wyższe stężenie BNP (41,6 vs 16,9 pg/ml;  $p = 0,04$ ), były istotnie rzadziej leczone diuretykami (6 vs 35%;  $p = 0,02$ ) oraz stwierdzano istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi w pomiarach gabinetowych: SCTK (126 vs 109 mm Hg;  $p = 0,000$ ), RCTK (78 vs 66 mm Hg;  $p = 0,000$ ) i w ABPM: w ciągu dnia SCTK (119 vs 112 mm Hg;  $p = 0,037$ ), MAP (88 vs 83 mm Hg;  $p = 0,048$ ), w ciągu nocy: RCTK (60 vs 57 mm Hg;  $p = 0,02$ ), MAP (78 vs 73 mm Hg;  $p = 0,028$ ), PP (47 vs 43 mm Hg;  $p = 0,038$ ), z 24 godzin: SCTK (116 vs 109 mm Hg;  $p = 0,036$ ), MAP (85 vs 80,5 mm Hg;  $p = 0,000$ ). Dzieci z PLK cechował większy wymiar rozkurczowy LK (4,64 vs 4 cm;  $p = 0,003$ ) i LVM w SD (1,27 vs -0,6;  $p = 0,000$ ).

## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

### 5.1. Ocena układu krążenia u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

#### 5.1.1. Przerost lewej komory serca

W badaniu własnym PLK stwierdzono u 34 z 71 dzieci, w tym przerost koncentryczny u 15 dzieci. Dodatkowo u 9 pacjentów stwierdzono przebudowę koncentryczną lewej komory serca. Wykazano istotny wpływ stopnia upośledzenia funkcji nerek na masę lewej komory serca ocenianą 2 metodami – wskaźnikiem LVMI i wyrażoną w SD. LVM(SD) korelowało istotnie ze stężeniem kreatyniny, cystatyny C i eGFR, a LVMI dla wieku wzrostowego ze stężeniem kreatyniny, cystatyny C i eGFR wg Fillera. Grubość przegrody międzykomorowej i wolnej tylnej ściany LK (wyrażona w z-score) wzrastała znacząco ze wzrostem stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C.

Częstość występowania przerostu LK narastała z postępowaniem choroby nerek i wynosiła 28% w grupie dzieci z  $\text{GFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 37% w stadium 3 PChN i 58% u dzieci dializowanych. U dzieci w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki obserwowano wyrównanie zaburzeń biochemicznych przy utrzymującym się PLK serca u 70% pacjentów.

Przerost lewej komory serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i najczęściej obserwowanym subklinicznym uszkodzeniem serca stwierdzanym u pacjentów z PChN [141]. Przerost ścian LK prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej, zmniejszenia rezerwy wieńcowej, zaburzeń rytmu serca i w zaawansowanych stadiach do obniżenia funkcji skurczowej. Pacjentów z PLK cechuje zwiększone ryzyko udaru mózgu, zastoinowej niewydolności serca, choroby wieńcowej i nagłego zgonu sercowego [142]. Częstość występowania PLK narasta z progresją niewydolności nerek i jest szczególnie wysoka u osób dializowanych. Równolegle ze zmianami w sercu postępuje uszkodzenie naczyń.

U dzieci bardzo rzadko występują tzw. twarde punkty końcowe, jak ostry zespół wieńcowy, zgon czy udar mózgu, dlatego ocena serca i naczyń opiera się na diagnostyce uszkodzeń subklinicznych w postaci przerostu lewej komory serca i przebudowy naczyń. Badanie echokardiograficzne w pediatrii ma podstawowe znaczenie nie tylko w diagnostyce wrodzonych wad serca, ale również w ocenie masy mięśniowej i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca [143].

Choroby sercowo-naczyniowe pozostają najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności wśród pacjentów z PChN [144, 145]. Jak wykazały badania prowadzone u osób dorosłych, przewlekła choroba nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z innymi czynnikami ryzyka (cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub dodatnim wywiadem rodzinnym) [146, 147]. Badania wykonane w populacji osób powyżej 65. roku życia wykazały, iż nawet niewielki wzrost stężenia kreatyniny ( $> 1,5$  mg/dl u mężczyzn i  $> 1,3$  mg/dl u kobiet) był związany z wyższą śmiertelnością całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych [148]. Metaanaliza obejmująca 552 258 pacjentów potwierdziła istotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego już na wczesnym etapie PChN (stadium 1 i 2) [149]. McCullough i wsp. przebadali populację osób narażonych na rozwój PChN – z cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym, lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, nadciśnienia tętniczego albo choroby nerek. PChN rozpoznawano na podstawie  $\text{GFR} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub albuminurii  $> 30$  mg/g kreatyniny [150]. Przewlekła choroba nerek była niezależnym czynnikiem ryzyka przedwczesnego (u mężczyzn poniżej 55. roku życia i u kobiet poniżej 65. roku życia) zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i zgonu. Autorzy proponują wykonywanie skriningu w kierunku PChN w celu identyfikacji młodych osób zagrożonych wczesnym występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych. Foley i wsp. podkreślają znaczną częstość występowania niedokrwiennej choroby serca i zastoinowej niewydolności krążenia u dializowanych osób dorosłych (około 40%). W tej grupie chorych śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosiła 9% w ciągu roku [11]. U pacjentów, u których ostry zespół wieńcowy wystąpił w trakcie przewlekłej dializoterapii, śmiertelność z wszystkich przyczyn wynosiła 59,3% po roku i 89,9% po 5 latach, a z przyczyn kardiologicznych – 40,8% po roku i 70,2% po 5 latach [21].

W wielu opracowaniach podkreśla się fakt, iż mimo znacznego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych chorzy z niewydolnością nerek nie otrzymują odpowiedniego leczenia kardioprotekcyjnego [151, 152]. Osoba dorosła z PChN ma większe prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek, która musiałaby być leczona nerkozastępczo [13]. Z dużych badań klinicznych wykluczano pacjentów ze stężeniem kreatyniny powyżej 1,5–2,5 mg/dl, stąd brak jest dokładnych danych na temat skuteczności leków w niewydolności krążenia u pacjentów z PChN. Na niedużych grupach osób dializowanych udowodniono skuteczność inhibitorów ACE, kandesartanu i karwedilolu na zmniejszenie śmiertelności [153–155]. Właściwa kontrola wolemii odgrywa kluczową rolę w leczeniu przewlekłej niewydolności serca i w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dializowanych [156].

Charakterystyczne dla mocznicy przyspieszenie procesów miażdżycowych występuje również u dzieci z PChN, czego skutkiem jest wysoka śmiertelność młodych osób dorosłych rozpoczynających terapię nerkozastępczą (głównie dializoterapię) w okresie dzieciństwa. Badacze holenderscy opisali znaczną częstość występowania przerostu i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca i zwapnień zastawek aorty u pacjentów w wieku średnio 29 lat [157]. Przerost LK korelował znamienne z wysokim ciśnieniem tętniczym i płcią męską, a zwapnienia zastawek z czasem trwania dializy otrzewnowej. Parekh i wsp. przeanalizowali dane osób, które rozpoczęły dializoterapię w okresie dzieciństwa i zmarły przed 30. rokiem życia (średnio w wieku 19 lat). Śmiertelność wśród dzieci z SNN była 1000-krotnie wyższa niż w ogólnej populacji pediatrycznej

[25]. O znaczeniu chorób sercowo-naczyniowych u dzieci dializowanych może świadczyć fakt, iż w podsumowaniu Mahan i Patel z 2008 roku, dotyczącym najważniejszych problemów klinicznych w nefrologii dziecięcej, spośród 14 tematów aż 4 dotyczyły problematyki układu krążenia i naczyń [158].

W badanej grupie dzieci z upośledzoną funkcją nerek stwierdzono przedłużenie czasu relaksacji izowolumetrycznej u 24 pacjentów (32,4%), a przedłużenie czasu deceleracji prędkości wczesnego napływu mitralnego (E-DT) aż u 70 z 71 dzieci. Znaczne obniżenie wskaźnika E/A ( $< 1$ ) stwierdzono jedynie u 3 dzieci dializowanych z grupy 54 pacjentów poddanych badaniu echokardiograficznemu w pierwszym roku obserwacji. Uzyskany średni wskaźnik E/A dla badanej grupy dzieci wynosił 1,64, co odpowiada danym opublikowanym przez L. Johnstone i wsp. W grupie kontrolnej dzieci zdrowych wskaźnik ten wynosił średnio 1,8 i był znamienne wyższy niż w grupie dzieci z PChN (1,6) oraz dializowanych otrzewnowo (1,5) [30].

Stwierdzone w materiale własnym istotne obniżenie wartości wskaźnika E/A u dzieci z PLK w stosunku do pacjentów z prawidłową masą LK wskazuje na zaburzenia relaksacji.

Przerost i dysfunkcja rozkurczowa LK występują u dzieci z PChN już na wczesnym etapie uszkodzenia funkcji nerek i ulegają progresji wraz z postępem choroby [159]. U dzieci dializowanych obserwowano wydłużenie czasu relaksacji izowolumetrycznej (IVRT), zwiększenie maksymalnej prędkości wczesnego i późnego napływu mitralnego ze spadkiem wskaźnika E/A w stosunku do grupy kontrolnej dzieci zdrowych. Opisane zaburzenia wskazują na obecność krążenia hiperkinetycznego i zaburzoną relaksację mięśnia sercowego [160]. Badania echokardiograficzne wykonane u dzieci w okresie średnio 36 miesięcy po przeszczepieniu nerki nie wykazały zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej LK, co świadczy o możliwości cofania się dysfunkcji rozkurczowej przy skutecznym leczeniu zaburzeń metabolicznych i nadciśnienia tętniczego oraz odpowiednio długim okresie obserwacji po zabiegu przeszczepienia narządu.

W związku z przyrostem masy lewej komory serca, wraz ze wzrastaniem dziecka pewną trudność stanowi odróżnienie przyrostu fizjologicznego od patologicznego. W badaniu Muscatine obejmującym ponad 900 zdrowych dzieci w wieku od 6 do 16 lat stwierdzono silną, liniową korelację masy mięśniowej lewej komory serca z wiekiem, masą ciała, wzrostem oraz skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi [161]. Jak wykazały badania u osób dorosłych i u dzieci, LVM w istotny sposób jest determinowana przez beztłuszczową masę ciała (FFM). Do oceny FFM konieczne jest wykonanie badania bioimpedancji elektrycznej lub DEXA, poszukiwano więc innych wskaźników indeksacji masy lewej komory serca. Aby uniknąć zafałszowania wyników przy użyciu powierzchni ciała, u osób otyłych zaproponowano zastosowanie wzrostu podniesionego do potęgi 2,7 jako odpowiednika beztłuszczowej masy ciała [162]. *The Fourth Report* zaleca użycie u dzieci punktu odcięcia  $38 \text{ g/m}^{2.7}$  dla diagnozy przerostu lewej komory serca [163]. Khoury i wsp. wykonali badanie echokardiograficzne u 2273 zdrowych dzieci i wyznaczyli siatki centylowe dla LVM i LVMI w zależności od płci i wieku. Badacze zalecili rozpoznawanie PLK oparte na 95. percentylu dla LVMI u dzieci poniżej 9. roku życia, a u starszych za punkt odcięcia przyjęto  $\text{LVMI} > 40 \text{ g/m}^{2.7}$  u dziewczynek i  $\text{LVMI} > 45 \text{ g/m}^{2.7}$  u chłopców [135]. W badaniach wykonanych u 45 pacjentów w wieku od 6 do 20 lat i PChN w stadium 2–4 Weaver i wsp. wykazali związek pomiędzy przerostem lewej komory serca a zwiększonym rzutem

serca, BMI, ciśnieniem tętna i ładunkiem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w badaniu 24-godzinny [164]. W jednorodnej grupie 47 dzieci dializowanych otrzewnowo PLK stwierdzono u 70% pacjentów, wśród pozostałych chorych tylko jedno dziecko miało prawidłową strukturę serca, a 13 przebudowę koncentryczną lewej komory serca. Autorzy włączyli do badania dzieci ze wzrostem powyżej 120 cm – dla niższych pacjentów nie ma norm do oceny wartości ciśnienia tętniczego krwi w badaniu 24-godzinny. Niezależnymi czynnikami ryzyka PLK u dzieci dializowanych otrzewnowo była niedokrwistość z  $Ht < 31\%$  i podwyższony ładunek skurczowego CTK ( $> 15\%$ ). Wykazano również znamienne statystycznie korelację pomiędzy LVMI i mierzonymi parametrami CTK, takimi jak: średnie dzienne skurczowe CTK, ładunek skurczowego CTK, skurczowe CTK wyrażone w SD i odpowiednio rozkurczowe CTK [165]. W grupie dzieci dializowanych ze znacznego stopnia niedokrwistością (stężenie hemoglobiny 42–85 g/l) PLK stwierdzono u 12 z 13 pacjentów. LVMI było istotnie wyższe u dzieci leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i korelowało ze wskaźnikiem sercowym (*cardiac index*) [166]. U dzieci po przeszczepieniu nerki PLK znamienne częściej występował u tych pacjentów, u których stwierdzono zespół metaboliczny (55 vs 32%) w porównaniu z grupą bez tego zespołu [167].

Na rozwój przerostu LK u dzieci z PChN w sposób istotny wpływało nadciśnienie tętnicze. W materiale własnym w grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze 24-godzinny dla skurczowego, rozkurczowego CTK i MAP wyrażonych w wartościach bezwzględnych i SD. Znamienne różnice występowały również dla wartości pomiarowych w ciągu dnia i nocy (SCTK, RCTK, MAP) oraz ładunku skurczowego i rozkurczowego CTK. Grupę dzieci z przerostem lewej komory serca charakteryzowały zaburzenia lipidowe w postaci obniżonego stężenia HDL, stres oksydacyjny z podwyższonym stężeniem oxLDL, dysfunkcja śródbłonna z podwyższonym stężeniem trombomoduliny i przewodnienie – z obniżeniem stężenia albuminy oraz podwyższonym stężeniem BNP. Według hipotezy Londona przeciążenie ciśnieniowe prowadzi do przerostu ściany lewej komory serca, powodując przerost koncentryczny, a przeciążenie objętościowe do poszerzenia światła LK i przerostu ekscentrycznego [168]. W pracy własnej wykazano, iż obydwa te patomechanizmy występują u dzieci z PChN i istotnie wpływają na przyrost LVM.

Liczne badania kliniczne wykazały korzystny wpływ ustąpienia przerostu lewej komory serca dla rokowania pacjentów, natomiast narastanie przerostu ma negatywne skutki w postaci zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu Paoletti i wsp. wzrost LVMI w czasie 10-letniej obserwacji był najsilniejszym predyktorem nagłego zgonu sercowego u pacjentów przewlekle hemodializowanych [169]. Należy podkreślić, iż czas trwania nadciśnienia tętniczego miał również istotny wpływ na ryzyko nagłego zgonu. W momencie rozpoczynania przewlekłej dializoterapii PLK stwierdzano u 30–72% dzieci, a w badaniu Ulinskiego i wsp. aż 82% pacjentów miało przerost lewej komory serca [170]. Normalizacja ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie przewodnienia i modyfikację leczenia hipotensyjnego miała kluczowe znaczenie dla regresji PLK. W innym badaniu wykonanym w USA i Kanadzie częstość występowania przerostu LK nie zmieniła się w trakcie 2-letniej obserwacji i wynosiła 82% u dzieci przewlekle dializowanych. Nie uzyskano również poprawy skuteczności leczenia hipotensyjnego – 53% dzieci miało wartości CTK powyżej 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu [171]. Do rozpoznania nadciśnienia tętniczego i oceny skuteczności leczenia



hipotensyjnego u dzieci z upośledzeniem funkcji nerek konieczne jest wykonywanie w regularnych odstępach czasu 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Metoda ta pozwala na wykrycie maskowanego nadciśnienia tętniczego i przedstawienie profilu dobowego CTK.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wczesnym objawem nadciśnieniowej choroby serca są zaburzenia napełniania rozkurczowego lewej komory. Faza rozkurczu serca rozpoczyna się relaksacją izowolumetryczną, po której następuje faza wczesnego, szybkiego napływu do komory, faza wolnego napływu (tzw. diastaza) i skurcz przedsionka. Rozkurcz komory wymaga nakładu energetycznego do aktywnego transportu jonów wapnia z cytozolu do siateczki sarkoplazmatycznej. W przypadku deficytu energii wcześniej dochodzi do upośledzenia relaksacji niż kurczliwości komory [172]. Szybkość relaksacji lewej komory wywiera wpływ na wielkość gradientu przedsionkowo-komorowego i przyspiesza napełnianie LK. Zaburzona relaksacja prowadzi do wolniejszego spadku ciśnienia w LK z obniżeniem gradientu i zwolnieniem wczesnego napływu. O zaburzeniu relaksacji może świadczyć przedłużenie czasu trwania relaksacji izowolumetrycznej, mała szybkość E i przedłużony czas deceleracji fali E [173]. W porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych u pacjentów dializowanych stwierdzono znamienne niższy wskaźnik E/A, wydłużony czas relaksacji izowolumetrycznej i czas deceleracji [174].

#### 5.1.2. Zaburzenia rytmu serca i nagły zgon sercowy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

W badanej populacji nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca u dzieci z PChN. W rejestracji 24-godzinnej EKG u 3 pacjentów z 34 poddanych badaniu stwierdzono pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe.

W trakcie obserwacji w obecnym badaniu stwierdzono 2 zgony – u chłopca z kwasicą metylomalonową, żywionego pozajelitowo, u którego w przebiegu posocznicy wystąpiła niewydolność krążeniowo-oddechowa, oraz nagły zgon u dziewczynki dializowanej otrzewnowo. Na uwagę zasługuje fakt, iż u tych dzieci w badaniu poprzedzającym zgon stwierdzono znacznego stopnia zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze oraz choroby towarzyszące (kwasica metylomalonowa i steroidooporny zespół nerczycowy). U dziewczynki zaburzeniom lipidowym towarzyszyło znaczne podwyższenie stężenia fibrynogenu – 7,8 g/l i związane z chorobą podstawową istotne obniżenie stężenia albuminy w surowicy (13 g/l), co zwiększało ryzyko powikłań zakrzepowych. W pomiarze gabinetowym CTK (średnia z 3 pomiarów) nie przekraczało 95. percentyla dla płci, wieku i wzrostu. W 24-godzinny pomiarze ciśnienia tętniczego ładunek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przekraczał 50%, nie obserwowano spadku nocnego CTK. W pozostałych badaniach stwierdzano niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny 10,4 g/dl i znacznego stopnia białkomocz (56 g/l). Badanie echokardiograficzne wykazało cechy przerostu lewej komory serca ( $LVMI = 52,7 \text{ g/m}^2$ ). W leczeniu dziewczynki stosowano aspirynę, statynę i leki hipotensyjne z  $\beta$ -blokerem.

U 3,5-rocznego chłopca żywionego pozajelitowo z powodu choroby podstawowej wykonane badania wykazały znacznego stopnia zaburzenia lipidowe z hipercholesterolemią (cholesterol całkowity 6,22 mmol/l), hipertriglicydemią (8 mmol/l), obniżeniem stężenia cholesterolu HDL (0,2 mmol/l) i wysokim stężeniem cholesterolu LDL (2,95 mmol/l). W pozostałych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano istotnych od-

chyłeń od normy. Z innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano nadciśnienie tętnicze.

Za nagły zgon sercowy przyjmuje się według definicji nagły i niespodziewany zgon występujący w ciągu godziny od pojawienia się objawów chorobowych. Najczęstszym mechanizmem prowadzącym do zgonu jest częstoskurcz komorowy i migotanie komór, rzadziej asystolia lub rozkojarzenie elektryczno-mechaniczne w przebiegu następujących chorób: choroba wieńcowa, kardiomiopatie, przerost lewej komory serca, nabyte wady zastawkowe i wady wrodzone, zespół długiego QT, zespół WPW czy proarytmia polekowa. Do wystąpienia arytmii konieczne jest współistnienie trzech czynników: podłoża, czynników wyzwalających i czynników modyfikujących. Podłożem arytmii jest często stwierdzane u pacjentów z PChN włóknienie i przerost mięśnia sercowego. Czynniki wyzwalającymi są skurcze dodatkowe lub inne zaburzenia rytmu serca, natomiast wiele zaburzeń typowych dla uszkodzenia funkcji nerek zalicza się do czynników modyfikujących: niedokrwistość, zaburzenia elektrolitowe, zmiany objętości krwi krążącej, neuropatia autonomiczna, zaburzenia jonowe w wyniku stosowania leków moczopędnych czy zwapnienia zastawek.

Niezwykłe alarmujące dane przedstawili Parekh i Gidding – śmierć sercowa występuje u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek 1000 razy częściej niż w populacji pediatrycznej [175]. Autorzy ci zalecają wykonywanie badania echokardiograficznego w odstępach rocznych u dzieci z SNN, aby monitorować masę lewej komory i zapobiegać przerostowi LK. W leczeniu niezwykle istotna jest kontrola ciśnienia tętniczego z uzyskaniem wartości CTK poniżej 90. percentyla dla wieku, wzrostu i płci. W dyslipidemii zalecane jest stosowanie statyn u dzieci powyżej 10. roku życia, jeżeli stężenie LDL przekracza 160 mg/dl. Autorzy zalecają również utrzymanie BMI poniżej 85. percentyla dla wieku i płci oraz programy wspierające rzucenie palenia papierosów.

W ostatnio opublikowanym opracowaniu grupa badaczy europejskich podkreśla fakt, iż nie tylko śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest 8,8 razy wyższa u osób dorosłych dializowanych niż w populacji ogólnej, ale śmiertelność z pozostałych przyczyn jest również wyższa 8,1-krotnie [176]. Jak wynika z danych amerykańskich, śmiertelność w przebiegu posocznicy u pacjentów dializowanych jest 50-krotnie wyższa niż u osób zdrowych [177], co potwierdza zmniejszoną odporność organizmu w zaawansowanych stadiach PChN.

## 5.2. Rola klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w rozwoju przerostu lewej komory serca u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

### 5.2.1. Nadciśnienie tętnicze

W badanej grupie dzieci nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów gabinetowych rozpoznano u 26 pacjentów (40,6%). Z powodu braku norm dla pomiarów 24-godzinnych u dzieci ze wzrostem poniżej 120 cm [178] ocena występowania nadciśnienia tętniczego na podstawie MAP była możliwa u 39 pacjentów – NT stwierdzono u 11 dzieci (28%). Przerost lewej komory serca stwierdzono u 34 dzieci. W pomiarze 24-godzin-

nym ciśnienia tętniczego krwi w grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne wyższe wartości skurczowego, rozkurczowego i średniego CTK – wyrażone zarówno w wartościach bezwzględnych (mm Hg), jak i SD. Znamienne różnice występowały również dla wartości pomiarowych w ciągu dnia i nocy oraz ładunku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Stopień upośledzenia funkcji nerek opisany stężeniem kreatyniny i cystatyny C istotnie wpływał na wysokość rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi (dla wartości pomiarowych w ciągu dnia, nocy i 24 godzin).

W grupie dzieci i młodzieży z przewlekłą chorobą nerek stwierdza się częste występowanie istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Według zestawienia Wilson i Mitsniesa nadciśnienie tętnicze występuje u 48–87% pacjentów, dyslipidemia u 50–90%, otyłość u 20–30%, nieprawidłowy metabolizm węglowodanów do 30%, siedzący tryb życia prawie u 100%, niedokrwistość u 18–86%, wtórna nadczynność przytarczyc u 30–60% i współwystępowanie wielu czynników ryzyka aż u 66% dzieci z PChN [179]. Po przeszczepieniu nerki tylko niektóre zaburzenia ulegają normalizacji, natomiast wzrasta częstość występowania takich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak otyłość, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze.

Spośród klasycznych czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych nadciśnienie tętnicze ze względu na częstość występowania i trudności w skutecznym leczeniu hipotensyjnym [180] wydaje się mieć najbardziej istotne znaczenie dla rozwoju i postępu zmian w naczyniach i sercu u dzieci z PChN. O ile u osób dorosłych starszy wiek jest istotnym czynnikiem ryzyka – u dzieci zaobserwowano odwrotne zjawisko: im młodsze dziecko, tym większe ryzyko zgonu. Zdecydowanie rzadziej występuje cukrzyca typu 2 i palenie papierosów. W dużych badaniach populacyjnych u osób dorosłych udowodniono silny związek między stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji LDL a występowaniem choroby niedokrwiennej serca. Badanie lipidogramu nie jest rutynowo wykonywane w populacji pediatrycznej.

Nadciśnienie tętnicze występuje u dzieci z PChN już we wczesnych stadiach choroby i jego częstość wzrasta z postępem niewydolności nerek. Za rozwój tego powikłania odpowiedzialne jest przewodnienie oraz aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron spowodowana zwiększoną sekrecją reniny w niedokrwionych obszarach nerki, np. w okolicy blizn lub cyst. Do wzrostu ciśnienia tętniczego prowadzi również nadmierna aktywacja układu sympatykomimetycznego, dysfunkcja śródbłonna i przewlekła nadczynność przytarczyc [181]. Stosowane leczenie – np. erytropoetyną, cyklosporyną lub glikokortykosteroidami – może być również odpowiedzialne za rozwój nadciśnienia tętniczego. Wpływ podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi na rozwój przerostu lewej komory serca udowodniono również u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Ryzyko PLK było związane ze wzrostem skurczowego CTK i wzrostem BMI, natomiast w przerostcie ekscentrycznym istotnie wyższe było rozkurczowe ciśnienie tętnicze [182]. Należy również podkreślić istotne dla rokowania znaczenie zjawiska *trackingu* – wzrost ciśnienia tętniczego w okresie dzieciństwa utrzymuje się u osoby dorosłej [183].

Kolejny problem stanowi wprowadzenie do powszechnej praktyki skutecznych metod rozpoznawania i monitorowania leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Pomiar 24-godzinny ciśnienia tętniczego krwi pozwala na prawidłowe rozpoznanie nadciśnienia tętniczego, wykluczenie NT białego fartucha i wykrycie maskowanego NT oraz ocenę profilu dobowego CTK. U młodych osób z cukrzycą typu 1 wykazano w ob-

serwacji prospektywnej związek pomiędzy wzrostem ciśnienia skurczowego w ciągu nocy z następowym rozwojem mikroalbuminurii [184]. W grupie osób dorosłych przebadano wpływ braku spadku nocnego ciśnienia tętniczego krwi na uszkodzenie narządowe w postaci przerostu lewej komory serca. Indeks masy lewej komory serca wynosił odpowiednio 82,4 g/m<sup>2</sup> u osób z prawidłowymi wartościami CTK, 83,5 g/m<sup>2</sup> u osób z nadciśnieniem tętniczym i zachowanym spadkiem nocnym oraz 98,3 g/m<sup>2</sup> w grupie z NT bez spadku nocnego CTK [185]. Wartości skurczowego CTK w ciągu nocy wykazywały najsilniejszą korelację z masą lewej komory, LVMI i względną grubością ścian LK. Badanie to potwierdza koncepcję istotnego znaczenia czasu trwania narażenia na wysokie CTK w ciągu doby na rozwój przerostu lewej komory serca.

Uzyskane wyniki w niniejszej pracy potwierdzają opisany przez Mitsniefesa i wsp. istotny wpływ skurczowego ciśnienia tętniczego na zmianę LVMI w czasie u dzieci dializowanych [186]. Skuteczne leczenie hipotensyjne ma nie tylko istotne znaczenie w kardioprotekcji, ale również w renoprotekcji [187]. Jak wykazano w badaniu ESCAPE, w celu osiągnięcia zwolnienia progresji niewydolności nerek u dzieci należy dążyć do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi poniżej 75. percentyla dla płci, wieku i wzrostu. Skuteczne leczenie hipotensyjne z długotrwałą normalizacją ciśnienia tętniczego ma istotne znaczenie w zapobieganiu powikłaniom narządowym nadciśnienia tętniczego [188]. W leczeniu należy uwzględnić leki o udokumentowanym korzystnym działaniu ukierunkowanym na patomechanizmy rozwoju niewydolności krążenia, jak przebudowa lewej komory serca, włóknienie miokardium, apoptoza i dysfunkcja rozkurczowa. Metaanaliza 39 badań klinicznych wykazała, że inhibitory konwertazy angiotensyny są najskuteczniejsze w regresji przerostu LK [189].

W badaniu własnym wykazano istotny wpływ nadciśnienia tętniczego na przerost lewej komory serca zarówno w badaniu przekrojowym, jak i w badaniu prospektywnym. W badaniu wyjściowym masa lewej komory serca wyrażona w SD i wskaźnikiem LVMI korelowała istotnie z parametrami ciśnienia tętniczego w pomiarze 24-godzinny. Dzieci – u których utrzymywał się przerost LK lub wystąpił *de novo* w badaniu drugim – miały istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i w pomiarze 24-godzinny. U pacjentów z PLK stwierdzono zaburzenia relaksacji oraz zwiększoną grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych.

Autorzy tureccy, analizując niezależne czynniki wpływające na LVMI (SCTK indeksowane do 95. percentyla dla płci, wieku i wzrostu, stężenie hemoglobiny) i IMT (indeksowane RCTK) u dzieci dializowanych, postulują lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego i niedokrwistości w celu prewencji chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów [190].

### 5.2.2. Hipercholesterolemia i dyslipidemia

W badanej grupie dzieci potwierdzono wpływ uszkodzenia funkcji nerek na wzrost stężenia triglicerydów (istotna korelacja pomiędzy stężeniem TGL i cystatyny C) i obniżenie stężenia cholesterolu HDL (stężenie cholesterolu HDL korelowało znamienne z eGFR wg Fillera). Dzieci z przerostem lewej komory serca cechowało znamienne niższe stężenie cholesterolu HDL (1,15 vs 1,49 mmol/l), natomiast pozostałe parametry gospodarki lipidowej (cholesterolu całkowitego, LDL i TGL) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami dzieci z PLK i prawidłową masą lewej komory serca. Obniżenie

stężenia HDL stwierdzono 4-krotnie częściej w grupie dzieci z PLK. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż zaburzenia lipidowe, obok otyłości, stanowiły niezależny czynnik ryzyka PLK – ryzyko zwiększało się o 1,25 razy wraz ze zmniejszeniem się o 0,1 mmol/l stężenia cholesterolu HDL.

Opisane zmiany w stężeniach frakcji lipidowych u dzieci z różnego stopnia uszkodzeniem funkcji nerek potwierdzają prace innych autorów. W badaniu oceniającym zaburzenia gospodarki lipidowej u dzieci chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych zachowawczo wykazano, iż częstym objawem jest hipertriglicerydemia [191]. Autorzy stwierdzili również ujemną korelację stężenia HDL ze stężeniem kreatyniny i podkreślili znaczenie postępowania profilaktycznego już na wczesnych etapach choroby nerek, ukierunkowanej na zapobieganie rozwojowi miażdżycy. W momencie rozpoczynania leczenia dializą otrzewnową aż 90,3% dzieci miało podwyższone stężenie triglicerydów i 69,2% podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego. W dalszej obserwacji stwierdzano przejściowy spadek stężenia TGL z ponownym wzrostem do wartości wyjściowych po około roku [192]. Dla dzieci z cukrzycą typu 1 opracowano schemat kontroli parametrów gospodarki lipidowej oraz zasady postępowania. Zalecane stężenie cholesterolu LDL wynosiło  $< 2,6$  mmol/l; cholesterolu HDL  $> 1,1$  mmol/l, a TGL  $< 1,7$  mmol/l. Przy stężeniu cholesterolu LDL  $> 2,6$  mmol/l zalecana jest interwencja dietetyczna, natomiast leczenie statynami przy stężeniu LDL przekraczającym 3,4 mmol [193].

Uwzględniając zjawisko *trackingu*, niepokojący jest fakt częstego występowania zaburzeń lipidowych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu własnym podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego ( $> 5,2$  mmol/l) stwierdzono u 25 dzieci (35,7%), cholesterolu LDL powyżej zalecanych wartości 2,6 mmol/l aż u 30 dzieci (43%), a w zakresie  $> 3,4$  mmol/l u 12 pacjentów (17%). Hipertriglicerydemia występowała u 40% badanych dzieci. Leczenie choroby podstawowej wymaga podaży wielu leków i wprowadzenia diety z różnymi ograniczeniami (np. potasu, sodu i fosforanów), co utrudnia dobranie takiego schematu żywienia, aby zapewnić wzrastanie dziecka i równocześnie obniżać stężenie lipidów.

W ogólnej populacji pediatricznej interwencja dietetyczna jest już możliwa u dzieci w drugim roku życia poprzez stosowanie mleka z obniżoną zawartością tłuszczu. Według zaleceń American Academy of Pediatrics skrining w kierunku zaburzeń lipidowych należy wykonać u dzieci w wieku powyżej 2 lat z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku dyslipidemii, wczesnego występowania chorób sercowo-naczyniowych lub innych czynników ryzyka, takich jak nadwaga i otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy cukrzyca [194]. Oprócz diety i zwiększenia aktywności fizycznej u dzieci powyżej 8. roku życia należy rozważyć leczenie farmakologiczne statynami. Wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej ma nie tylko znaczenie dla zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, ale może wpływać na zwolnienie procesów uszkadzających w nerce. Metaanaliza obejmująca 27 badań klinicznych i około 40 tysięcy badanych osób dorosłych wykazała korzystny wpływ leczenia statynami na zwolnienie progresji niewydolności nerek o 1,22 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok [195]. Szczególnie korzystny rezultat leczenia stwierdzono w podgrupie pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową leczonych atorwastatyną. Wpływ leczenia statynami na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego wiąże się z ich działaniem plejotropowym.

Ze względu na profil zaburzeń lipidowych w PChN (hipertriglicerydemia i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL) skutecznym lekiem mogłyby być fibraty. Ich stosowanie wiąże się jednak ze wzrostem stężenia kreatyniny, są zatem grupą leków przeciwwskazanych w zaawansowanych stadiach PChN. Brak jest również badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania fibratów u dzieci.

### 5.2.3. Wiek, płeć, palenie tytoniu i cukrzyca

W materiale własnym nie wykazano różnic dla wieku, wieku wzrostowego i płci pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK. W badanej grupie dzieci i młodzieży nie było osób uzależnionych od nikotyny. Pomimo wzrostu częstości występowania cukrzycy typu 1 i 2 u dzieci i młodzieży w badanej grupie nie występowała przewlekła choroba nerek na tle cukrzycy.

W wywiadzie rodzinnym nadciśnienie tętnicze występowało u 4 rodziców i 15 dalszych członków rodzin, zawał mięśnia sercowego stwierdzono u dwójki rodziców i 9 osób spokrewnionych. Z powodu choroby niedokrwiennej serca było leczonych 15 osób z pokolenia dziadków. Cukrzycę typu 2 zdiagnozowano u jednego rodzica i 10 dalszych osób. Nie obserwowano występowania udaru mózgu w rodzinach badanych dzieci. Nie stwierdzono różnic w występowaniu chorób sercowo-naczyniowych w rodzinach dzieci z przerostem i bez przerostu lewej komory serca.

## 5.3. Czynniki ryzyka związane z przewlekłą chorobą nerek

### 5.3.1. Dysfunkcja śródbłónka

W materiale własnym średnie stężenie ADMA u dzieci z PChN w pierwszorazowym badaniu wynosiło  $1,11 \mu\text{mol/l}$  i nie stwierdzono różnic w stężeniu ADMA pomiędzy grupą dzieci z PLK i bez PLK. Stopień upośledzenia funkcji nerek wpływał w istotny sposób na parametry dysfunkcji śródbłónka – wykazano silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami trombomoduliny i ADMA a stężeniami mocznika, kreatyniny, cystatyny C i ujemną z eGFR.

W opublikowanym badaniu dotyczącym grupy 28 dzieci z PChN w stadium 2–3 średnie stężenie ADMA wynosiło  $1,1 \mu\text{mol/l}$ , a u zdrowego rodzeństwa tych pacjentów  $0,8 \mu\text{mol/l}$  [196]. W badaniach u osób dorosłych z PChN stężenie ADMA również wzrastało ze spadkiem GFR [197]. Niepokojący pozostaje fakt, iż u pacjentów dorosłych ze stężeniem ADMA  $\geq 0,76 \mu\text{mol/l}$  istotnie wzrastało ryzyko zgonu i progresji niewydolności nerek [198]. W populacji fińskiej wykazano również 3,9-krotny wzrost ryzyka ostrego zespołu wieńcowego u niepalących tytoniu mężczyzn ze stężeniem ADMA powyżej  $0,62 \mu\text{mol/l}$  [199]. Brak różnic pomiędzy badanymi grupami dzieci z PLK i bez PLK może wynikać ze stosunkowo nieznacznego podwyższenia stężenia ADMA. U osób dorosłych leczonych przewlekłe hemodializami ze stwierdzonym PLK stężenie ADMA wynosiło średnio  $3 \mu\text{mol/l}$ , a w grupie z przerostem koncentrycznym

3,6  $\mu\text{mol/l}$  [200]. Stężenie ADMA było istotnie wyższe u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK i korelowało ujemnie z frakcją wyrzutową.

W badaniu prospektywnym stwierdzono, że podwyższone stężenie ADMA u dzieci z PLK utrzymywało się, natomiast uległo obniżeniu w grupie pacjentów z prawidłową masą LK w badaniu drugim.

Przyspieszony rozwój miażdżycy u pacjentów z PChN odpowiada za zwiększoną chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [201]. Uważa się, że dysfunkcja śródbłonna jest patomechanizmem i wczesnym etapem miażdżycy przed pojawieniem się jawnych klinicznie objawów w postaci płytki miażdżycowej [202, 203]. Uszkodzenie funkcji komórek śródbłonna odgrywa również rolę w progresji zmian miażdżycowych i ich powikłań klinicznych [204]. Cachofeiro i wsp. określili stres oksydacyjny, dysfunkcję śródbłonna i proces zapalny mianem kluczowej triady w rozwoju i progresji miażdżycy naczyń [205]. Ograniczenie biodostępności tlenu azotu – głównego czynnika naczyniorozszerzającego – może wynikać zarówno z jego zmniejszonej syntezy, wzrostu stężenia inhibitorów (ADMA), jak i zwiększonej inaktywacji przez reaktywne formy tlenu. Asymetryczna dimetyloarginina – endogenny inhibitor syntazy tlenu azotu jest głównym mediatorem uszkodzenia śródbłonna [206]. Infuzja dożylna małych dawek ADMA powodowała wzrost systemowego oporu naczyniowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi u zdrowych ochotników [207]. W badaniach klinicznych wykazano, że ADMA jest nie tylko czynnikiem ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również progresji niewydolności nerek u pacjentów z PChN [208, 209]. ADMA spełnia wiele kryteriów toksyny mocznicowej – jest produktem metabolizmu białek, ulega akumulacji w niewydolności nerek, jest usuwana w trakcie dializy i ma ściśle określony mechanizm działania. W chorobach nerek nie tylko ulega zmniejszeniu wydalanie ADMA z moczem, ale również jej metabolizm (poprzez rozkład enzymatyczny – dimetyloaminohydrolaza dimetyloargininy) w tkance nerkowej. W badaniu Kielsteina i wsp. stężenie ADMA było podwyższone już na wczesnym etapie uszkodzenia funkcji nerek [210]. Dalszych badań wymaga wyjaśnienie, czy podwyższone stężenie ADMA u pacjentów z PChN jest markerem uszkodzenia funkcji nerek, czy mediatorem uszkodzeń sercowo-naczyniowych [211]. Grupa Zoccaliego wykazała u osób hemodializowanych związek pomiędzy stężeniem ADMA i grubością kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych. Obserwowano również silny związek między parametrem stanu zaplanego – CRP i markerem dysfunkcji śródbłonna (ADMA) oraz wpływ tych czynników na progresję zmian w naczyniach u pacjentów z wyjściowo prawidłowym IMT [212].

Ohta i wsp. przeprowadzili badania u dzieci zdrowych, określając korelację pomiędzy stężeniami rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1 i p-selektyny) a parametrami gospodarki lipidowej. Stężenia ICAM i VCAM nie różniły się pomiędzy grupami dziewczynek (278 ng/ml) i chłopców (288 ng/ml), wykazano natomiast ujemną korelację z wiekiem. Stwierdzono również znamienne statystycznie korelację pomiędzy stężeniem rozpuszczalnej cząsteczki ICAM-1 i stężeniem triglicerydów u chłopców oraz ujemną korelację ze stężeniem HDL u dziewczynek [213]. Autorzy podkreślają znaczenie rozpoczynania interwencji terapeutycznej w okresie dzieciństwa w celu prewencji choroby niedokrwiennej serca.

W badanej grupie dzieci średnie stężenie ICAM wynosiło 342,26 ng/ml, co w porównaniu z danymi z piśmiennictwa, przytoczonymi powyżej, może świadczyć o pew-

nej aktywacji cząsteczek adhezyjnych. Stopień upośledzenia funkcji nerek nie wpływał znamienne na mierzone stężenia ICAM – nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a stężeniem ICAM. Nie obserwowano różnic w stężeniu ICAM pomiędzy grupą dzieci z PLK i bez PLK (340 vs 344 ng/ml).

Do biochemicznych markerów uszkodzenia śródbłonna należą również trombomodulina i czynnik von Willebranda – substancje biorące udział w regulacji procesów krzepnięcia. Trombomodulina po związaniu z trombiną aktywuje białko C, hamuje agregację płytek i fibrynolizę. Z kolei czynnik von Willebranda ma działanie prozakrzepowe.

W materiale własnym wykazano bardzo silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem trombomoduliny a stężeniami mocznika, kreatyniny, cystatyny C i ujemną z eGFR, co stanowi dowód na uszkadzający wpływ środowiska moczniczowego na komórki śródbłonna. W grupie dzieci z przerostem lewej komory serca stwierdzono znamienne wyższe stężenia trombomoduliny (12,94 vs 8,91 ng/ml). Najwyższe stężenia trombomoduliny obserwowano u dzieci dializowanych.

W analizowanej grupie dzieci z uszkodzeniem funkcji nerek stężenie czynnika von Willebranda korelowało istotnie ujemnie z eGFR wyliczanym z kreatyniny. Porównując grupy dzieci z uszkodzeniem narządowym w postaci przerostu lewej komory serca i bez, nie stwierdzono istotnych różnic stężenia tego czynnika pomiędzy grupami.

U dzieci z PChN stopień uszkodzenia funkcji nerek miał największy wpływ na stężenie ADMA i trombomoduliny. Spośród badanych markerów dysfunkcji śródbłonna najsilniejszą korelację z uszkodzeniem narządowym (PLK) wykazano dla trombomoduliny.

Albuminuria jest uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i równocześnie wskaźnikiem uogólnionej dysfunkcji śródbłonna i uszkodzenia nerek [214]. W badaniu RENAAL u osób z cukrzycą typu 2 redukcja albuminurii w czasie 6 miesięcy leczenia losartanem okazała się najsilniejszym wskaźnikiem protekcji sercowo-naczyniowej [215]. Wzrost albuminurii o 1 g/g kreatyniny w badaniu wyjściowym był związany ze zwiększonym o 17% ryzykiem sercowo-naczyniowych punktów końcowych i wyższym o 26% ryzykiem rozwoju niewydolności serca. Badanie HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation*) udowodniło, że nawet nieznaczny stopień albuminurii zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Każdy wzrost wskaźnika albuminy do kreatyniny w moczu o 0,4 mg/mmol zwiększał ryzyko o 5,9% [216]. W populacji osób zdrowych bez cukrzycy i nadciśnienia tętniczego również wykazano związek pomiędzy stopniem albuminurii i śmiertelnością [217].

W prospektywnym badaniu populacyjnym oceniano związek pomiędzy stopniem albuminurii i występowaniem choroby wieńcowej i zgonu w obserwacji trwającej od 7 do 9 lat. Badacze wykazali, iż wydalanie albuminy z moczem > 4,8 µg/min (lub > 0,7 mg/mmol kreatyniny) zwiększało 2-krotnie ryzyko choroby wieńcowej i zgonu niezależnie od wieku, płci, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, funkcji nerek i stężenia lipidów [218].

U badanych dzieci z PChN wykazano znaczny stopień albuminurii, co może mieć związek zarówno z podstawową chorobą nerek, jak i uszkodzeniem naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego.



### 5.3.2. Nieswoisty stan zapalny

W badanej grupie dzieci nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stężeniem hsCRP i parametrami funkcji nerek, a podwyższone stężenie hsCRP  $> 3$  mg/l obserwowano jedynie u trojga z 66 badanych dzieci. Wartości pośrednie (od 1 do 3 mg/l) wykazano u 4 pacjentów. Stężenie hsCRP nie różniło się pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK.

Białko C-reaktywne jest uznanym markerem stanu zapalnego. W badaniach klinicznych wykazano, iż różne parametry stanu zapalnego, jak Il-6 czy CRP, są podwyższone u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i korelują ze wskaźnikami dysfunkcji śródbłonna [219]. Stężenie CRP  $< 1$  mg/l wiąże się z niskim ryzykiem choroby serca, stężenia od 1 do 3 mg/l ze średnim ryzykiem, natomiast pacjenci z CRP od 3 do 10 mg/l są kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka [220]. Pecoits-Filho i wsp. stwierdzili u 40% pacjentów pediatrycznych z PChN stężenie CRP  $> 1$  mg/l, a u 17%  $> 3$  mg/l, co się wiąże z wysokim ryzykiem chorób serca [221]. Stężenie CRP u dzieci leczonych przewlekłe hemodializami było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej dzieci zdrowych i korelowało ujemnie ze stężeniem albuminy, prealbuminy, apoproteiny A1, HDL i hemoglobiny [222]. Z kolei w badaniu Goldsteina i wsp. CRP było podwyższone u 10 z 13 dzieci w przewlekłym programie hemodializ i wynosiło średnio aż 14,7 mg/l. W tej grupie stężenie CRP korelowało z czasem trwania dializoterapii [68]. Badanie *Rancho Bernardo Study* potwierdziło wpływ procesu zapalnego na postęp miażdżycy mierzonej grubością kompleksu *intima-media*. Wyjściowe stężenie Il-6 i CRP istotnie wpływało na IMT tętnicy szyjnej mierzone po 12 latach obserwacji [223]. U osób dorosłych (uczestników *Framingham Heart Study*) bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej CRP istotnie korelowało ze zwapnieniem naczyń wieńcowych wyrażonych skalą Agatston [224]. London i wsp. wykazali, że uzyskanie regresji przerostu LK u pacjentów hemodializowanych istotnie poprawia przeżycie tych chorych. U pacjentów, u których nie uzyskano zmniejszenia masy lewej komory serca, stwierdzono progresję sztywności naczyń i gorszą odpowiedź niedokrwistości na leczenie erytropoetyną związaną z przewlekłym stanem zapalnym [225]. W badaniach Sechi i wsp. stężenie fibrynogenu istotnie wpływało na częstość występowania i stopień nasilenia uszkodzeń narządowych u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym [226].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w badanej grupie dzieci podwyższone stężenie fibrynogenu ( $> 3,5$  g/l) stwierdzono u 33,8% pacjentów. Średnie stężenie fibrynogenu wynosiło 3,45 g/l i wahało się od 0,7 do 7,8 g/l. W grupie dzieci z PLK średnie stężenie fibrynogenu było nieznacznie wyższe (3,51 vs 3,35 g/l). U dzieci z podwyższonym stężeniem fibrynogenu i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, np. u pacjentów z zespołem nerczycowym lub dializowanych otrzewnowo, należy rozważyć wprowadzenie profilaktyki przeciwwzakrzepowej. Po 4-miesięcznej terapii przeciwwzapalnej małą dawką aspiryny u dzieci dializowanych obserwowano znamienne obniżenie stężenia cytokin prozapalnych (Il-8, TNF $\alpha$ ) przy stałym stężeniu cytokin przeciwzapalnych (Il-4 i Il-10). W trakcie badania nie obserwowano objawów niepożądanych związanych z leczeniem aspiryną [227].

Prawidłowa ocena wpływu przewlekłego stanu zapalnego na zdarzenia sercowo-naczyniowe u dzieci z upośledzoną funkcją nerek wymaga dalszej wieloletniej obserwacji.

### 5.3.3. Stres oksydacyjny

W badanej grupie wykazano istotną korelację pomiędzy stężeniem grup karbonylowych i oksydowanych LDL a stężeniem kreatyniny i cystatyny C. W grupie dzieci z przerostem lewej komory serca stwierdzono znamienne wyższe stężenie oxLDL (93,3 vs 77,6 U/l). Nie wykazano różnic stężenia grup karbonylowych pomiędzy grupami dzieci z PLK i bez PLK.

Zaburzenie równowagi pomiędzy procesami tworzenia i neutralizacji wolnych rodników tlenowych jest odpowiedzialne za nasilenie stresu oksydacyjnego w niewydolności nerek. Reaktywne formy tlenu i azotu reagują z białkami, lipidami i DNA, powodując zmianę ich struktury i funkcji. W licznych badaniach wykazano zwiększone stężenie markerów stresu oksydacyjnego, takich jak zaawansowane produkty oksydacji białek, dialdehyd malonowy i izoprostany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Nadmierna aktywacja układu współczulnego i osi renina–angiotensyna prowadzi u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek do przewlekłego stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [228]. U dzieci dializowanych wykazano zmniejszoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych i obniżone stężenie pierwiastków śladowych [229]. Według różnych autorów stres oksydacyjny odgrywa główną rolę w rozwoju i przyspieszonej progresji miażdżycy u chorych z upośledzoną funkcją nerek [230].

Holvoet i wsp. zaproponowali oznaczanie stężenia krążących oxLDL w celu dokładniejszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci z potwierdzoną angiograficznie chorobą naczyń wieńcowych mieli znamienne wyższe stężenie oxLDL. Wykazano również istotną korelację pomiędzy oxLDL i większością czynników ryzyka skali Framingham [231]. U pacjentów hemodializowanych, szczególnie narażonych na stres oksydacyjny, wykazano w badaniu SPACE korzystny rezultat stosowania antyoksydantu w postaci dużych dawek witaminy E w prewencji wtórnej [232]. Terapia witaminą E przez okres około 2 lat zmniejszyła ryzyko zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego i choroby naczyń obwodowych. Podaż innego antyoksydantu (N-acetylocysteiny) zmniejszała u dzieci przewlekłe hemodializowanych wewnątrzkomórkowy stres oksydacyjny i częstość apoptozy w komórkach limfocytów T [233].

### 5.3.4. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej a uszkodzenie serca i naczyń

Prawidłowe leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej należy do podstawowych strategii zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [234].

W wykonanych badaniach stwierdzono istotny wpływ postępującego uszkodzenia funkcji nerek na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej. Stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego zmniejszały się istotnie ze wzrostem stężenia kreatyniny i cystatyny C, natomiast stężenie fosforanów wzrastało znamienne z postępem choroby. W badanej grupie dzieci z PChN, pomimo stosowanego leczenia (węglan wapnia, aktywna postać witaminy D<sub>3</sub>), obserwowano wzrost stężenia parathormonu z narastaniem parametrów niewydolności nerek. Podobnie jak w przypadku innych zaburzeń metabolicznych najwyższe stężenia PTH stwierdzano u dzieci leczonych przewlekłą dializoterapią. Analizując zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, istotne różnice pomiędzy grupą dzieci z przerostem LK i prawidłową masą lewej komory serca

znaleziono dla stężenia wapnia całkowitego – niższe u dzieci z PLK. Zwiększony iloczyn wapniowo-fosforanowy ( $> 4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ) obserwowano u 9 pacjentów – w tym u 8 leczonych nerkozastępczo dializami.

Hiperfosfatemia stanowi nadal częsty problem u pacjentów poddanych leczeniu dializami. Block i wsp. wykazali w grupie 6407 pacjentów hemodializowanych nie tylko znaczną częstość występowania hiperfosfatemii, ale również wpływ podwyższonego stężenia fosforanów w surowicy na zwiększone ryzyko zgonu [235]. Aż 39% pacjentów dializowanych przez co najmniej rok miało stężenie fosforanów w surowicy powyżej  $6,5 \text{ mg/dl}$ . Ryzyko zgonu u tych pacjentów wynosiło 1,27 w porównaniu z pacjentami z prawidłowym stężeniem fosforanów. Podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy ( $> 72 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ) stwierdzono u 20% pacjentów i był on związany ze znacznym wzrostem ryzyka zgonu ( $\text{RR} = 1,34$ ) w porównaniu z grupą z zalecanymi wartościami tego wskaźnika. Na podstawie tych badań autorzy zaproponowali ścisłą kontrolę parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, z utrzymaniem iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej  $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  [236]. Normalizację stężenia fosforanów można uzyskać, stosując codzienne nocne hemodializy trwające około 8 godzin, przez co znacząco zwiększa się usuwanie fosforanów. Powolne przechodzenie fosforanów z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do płynów zewnątrzkomórkowych powoduje ograniczone usuwanie fosforanów w trakcie standardowego zabiegu hemodializy trwającego około 4 godzin. Z kolei stosowane powszechnie środki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym zawierające wapń powodują epizody hiperkalcemii, co zwiększa iloczyn  $\text{Ca} \times \text{P}$  i ryzyko zwapnień [237]. W jednym z pierwszych badań, opisujących zaawansowanie zmian naczyniowych u młodych dorosłych rozpoczynających dializoterapię w okresie dzieciństwa, Oh i wsp. stwierdzili CAC u 92% pacjentów. U chorych z uśrednionym w czasie stężeniem  $\text{PTH} > 250 \text{ pg/ml}$  i  $\text{CRP} > 5 \text{ mg/l}$  wskaźnik zwapnień był ponad 5-krotnie wyższy niż u osób ze stężeniami poniżej tych punktów odcięcia [238].

Goodman i wsp. stwierdzili zwapnienia tętnic wieńcowych aż u 14 z 16 pacjentów dializowanych w wieku od 20 do 30 lat [239]. Przebadano w sumie 39 pacjentów w wieku od 7 do 30 lat i nie stwierdzono CAC u pacjentów poniżej 20. roku życia. Na uwagę zasługuje fakt podwojenia wskaźnika kalcyfikacji (z 125 do 249) w okresie średnio 20 miesięcy obserwacji, co świadczy o progresji zmian naczyniowych w trakcie leczenia dializami. U pacjentów z CAC stwierdzono wyższe stężenia fosforanów w surowicy, dłuższy czas dializoterapii i prawie podwójną dawkę kumulacyjną wapnia w porównaniu z grupą bez zwapnień tętnic wieńcowych (6456 vs 3325  $\text{mg/d}$ ). Jak wykazali badacze tureccy, zwapnienia tętnic wieńcowych mogą występować u młodocianych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. U 8 spośród 53 pacjentów w wieku od 11 do 21,2 roku (średnio 16,4 roku) stwierdzono CAC. Należy podkreślić, iż zwapnienia tętnic wieńcowych stwierdzono u pacjenta w wieku 11 lat [240]. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju zwapnień okazało się uśrednione w czasie stężenie fosforanów w surowicy i kumulacyjna dawka zawierających wapń leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Do pozostałych czynników ryzyka zaliczono czas trwania dializoterapii, wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, stężenie  $\text{PTH}$ , dawkę kalcitriolu i obniżenie stężenia hemoglobiny. Według skali Rumberga znacznie nasilone zmiany ( $> 400$ ), z wysokim ryzykiem stenozy naczyń wieńcowych, stwierdzono u 3 pacjentów dializowanych. Według Chertowa wzrost stężenia fosforu w surowicy

o 1,0 mg/dl i wzrost stężenia Ca o 0,5 mg/dl ma taki sam wpływ na postęp zwapnień naczyń jak 2,5 roku dializoterapii [237].

Badacze tureccy pobierali próbki tętnicy biodrowej wewnętrznej w trakcie zabiegu przeszczepienia nerki u dzieci wcześniej leczonych przewlekłe hemodializami [241]. W tętnicach znaleziono pogrubienie błony wewnętrznej, mikrozwapnienia, a nawet u 2 pacjentów płytki miażdżycowe. W grupie dzieci z PChN na podłożu uropatii stwierdzono istotnie częściej zmiany naczyniowe w porównaniu z grupą pacjentów z glomerulopatiami. Autorzy wyciągnęli wniosek, iż czas trwania choroby nerek i związanych z nią zaburzeń metabolicznych wpłynął na różnicę między grupami. U dzieci z uropatią stwierdzono również istotnie wyższe stężenie fosforanów i iloczyn wapniowo-fosforanowy.

Briese i wsp. przebadali grupę 40 osób w wieku średnio 23 lat, którzy zaczęli terapię nerkozastępczą w wieku średnio 11 lat. U 62,5% pacjentów stwierdzono przerost lewej komory serca, a zwapnienia tętnic wieńcowych u 10%. Pacjenci z CAC byli starsi, dłużej dializowani i mieli 2–3-krotnie większą podaż wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D<sub>3</sub> [242]. Średni czas przeżycia osób, które rozpoczęły terapię nerkozastępczą przed 18. rokiem życia, wynosił 30,6 roku.

Brak istotnych korelacji pomiędzy stężeniami fosforanów i parathormonu a przerostem lewej komory serca w badanej populacji może wynikać z małej – w stosunku do badań u dorosłych – liczebności grupy, odmiennej homeostazy wapniowo-fosforanowej u dzieci związanej ze wzrastaniem i zwiększaniem masy kostnej oraz bardziej istotnego wpływu tych zaburzeń na uszkodzenie naczyń.

### 5.3.5. Niedożywienie i otyłość

W badanej populacji zaburzenia stanu odżywienia zdiagnozowano u 29% dzieci. Najczęściej obserwowano niedożywienie (u 13 dzieci), rzadziej nadwagę (u 5 pacjentów) i otyłość – jedynie u 3 dzieci. W badaniu własnym stwierdzono, że niezależnym czynnikiem ryzyka przerostu lewej komory u dzieci z przewlekłą chorobą nerek jest otyłość – ryzyko zwiększa się o około 1,5 raza wraz z każdym SD wartości BMI. Podobne wyniki uzyskali Matteucci i wsp. – w grupie 156 dzieci z PChN w stadium 2–4 BMI wyrażone w SD było niezależnym czynnikiem PLK z OR = 1,56 [243]. W badaniu *Strong Heart Study* przerost lewej komory serca występował z większą częstością u młodzieży z otyłością (33,5%) niż w grupach osób z nadwagą (12,4%) i prawidłową masą ciała (3,5%) [244].

W ostatnich latach wraz z epidemią nadwagi i otyłości u osób dorosłych i dzieci coraz częściej nadmiar tkanki tłuszczowej stwierdza się również u dzieci i młodzieży z upośledzoną funkcją nerek. Tkanka tłuszczowa jest źródłem różnych aktywnych biologicznie substancji, takich jak: leptyna, Il-6, TNF $\alpha$ , rezystyna, adiponektyna czy inhibitor aktywatora plazminogenu. Substancje te aktywują odpowiedź zapalną organizmu i promują insulinooporność. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek (krótco przed rozpoczęciem dializoterapii) wykazano zwiększoną zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej u osób z CRP  $\geq$  10 mg/l [245]. Stwierdzono również istotną ujemną korelację między stężeniem Il-6 i cholesterolu frakcji HDL, co sugeruje wpływ stanu zapalnego na aterogeny profil lipidowy u pacjentów z mocznicą. U dzieci i młodych osób

dorosłych uczestników *Bogalusa Heart Study* masa ciała była jedynym niezależnym czynnikiem korelującym z LVMI w analizie wieloczynnikowej [246].

W badanej populacji dzieci z PLK miały istotnie wyższy wskaźnik obwodu talii do wzrostu, co wskazuje na znaczenie nie tylko ilości, ale również rozkładu tkanki tłuszczowej (z przewagą otyłości centralnej) na rozwój powikłań. Jak wynika z danych z piśmiennictwa, dzieci z podwyższonym BMI i obwodem talii mają większe ryzyko rozwinęcia zespołu metabolicznego w wieku dorosłym [247]. U dzieci z nadciśnieniem pierwotnym zmniejszenie wartości LVMI korelowało z ubytkiem trzewnej tkanki tłuszczowej [248].

Najczęściej spotykanym zaburzeniem stanu odżywienia u dzieci i dorosłych z PChN jest niedożywienie. W badaniu prospektywnym u dorosłych osób przewlekłe dializowanych oceniano wpływ współwystępowania niedożywienia, stanu zapalnego i choroby sercowo-naczyniowej (CVD) na ryzyko zgonu. Niedożywienie stwierdzono u 10% chorych, CRP > 10 mg/l u 11%, a CVD u 14%. U pacjentów z 3 czynnikami ryzyka śmiertelność była istotnie wyższa niż oczekiwana przy zsumowaniu wskaźnika zgonów dla pojedynczych czynników [249].

U dzieci z PChN w tej pracy stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem albuminy i stężeniem cystatyny C. Nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniem białka całkowitego i TIBC a parametrami funkcji nerek. Stężenie albuminy było istotnie niższe u dzieci z PLK (41,5 vs 45,4 g/l). U dzieci z PChN należy brać pod uwagę wpływ przewodnienia zewnątrzkomórkowego na obniżenie stężenia albuminy. Stwierdzone korelacje mogą wskazywać na wpływ niedożywienia i/lub przewodnienia na rozwój przerostu lewej komory serca.

### 5.3.6. Niedokrwistość

W obserwowanej grupie dzieci z przewlekłą chorobą nerek uzyskano średnie stężenie hemoglobiny równe 12,1 g/dl – uznane u tych pacjentów za pozostające w zalecanyim zakresie, co może tłumaczyć brak istotnych różnic stężenia Hb pomiędzy grupą z przerostem lewej komory serca i bez przerostu. Zastosowanie erytropoetyny u wszystkich dzieci z Hb < 11 g/dl skutkowało dobrą kontrolą niedokrwistości. Uzyskane wyniki świadczą o znaczącym postępie w leczeniu niedokrwistości u dzieci z PChN i wyeliminowaniu jednego z istotnych czynników ryzyka rozwoju przerostu lewej komory serca i jego następstw. Wykazano jednak istotną ujemną korelację pomiędzy wskaźnikami masy lewej komory serca (LVMI, masa LK wyrażona w SD) a stężeniem hemoglobiny.

Według rejestru NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*) aż 68% z 1942 dzieci, rozpoczynających przewlekłą dializoterapię w latach 1992–2001, nie osiągnęło zalecanych wartości hematokrytu (33–36%). Niedokrwistość w okresie miesiąca od rozpoczęcia dializ zwiększała ryzyko przedłużonej hospitalizacji i śmierci. Należy podkreślić fakt, że najmłodsze dzieci (w wieku 0–1 rok) miały najwyższą śmiertelność – 78 zgonów na 1000 pacjentolat [250]. W badaniu prospektywnym u osób dorosłych z PChN normalizacja hematokrytu (wzrost ze średnio 23,6% do 39,1%) wiązała się ze znaczącym spadkiem wartości LVMI w okresie 12 miesięcy [251]. U osób dorosłych leczonych hemodializami wykazano również istotnie wyższe ryzyko zgonu i hospitalizacji u pacjentów z hematokrytem poniżej 30% [252, 253].

### 5.3.7. Przewodnienie

W zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek retencja wody i sodu istotnie wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory serca w mechanizmie przeciążenia objętościowego. Nadmiar wody gromadzony jest głównie w przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Wykazana w niniejszej pracy zależność pomiędzy indeksem masy lewej komory serca a wskaźnikiem sercowym – który odzwierciedla pojemność minutową serca indeksowaną do powierzchni ciała – wskazuje na rolę zwiększonej objętości krwi krążącej w indukowaniu przerostu serca u dzieci z PChN. Pośrednio o roli przewodnienia świadczy również istotne obniżenie stężenia albuminy w grupie dzieci z przerostem lewej komory serca. Wyniki badania prospektywnego wykazały, iż dzieci z PLK były istotnie rzadziej leczone diuretykami, co wskazuje na możliwą rolę przewodnienia w rozwoju PLK. W leczeniu hipotensyjnym należy stosować leki działające na różne patomechanizmy rozwoju nadciśnienia tętniczego w chorobach nerek – w tym diuretyki, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach PChN.

Peptydy natriuretyczne uczestniczą w regulacji ciśnienia tętniczego krwi i homeostazy płynowej ustroju. BNP jest produkowany tylko przez komórki komór serca i wśród peptydów natriuretycznych stanowi najważniejszy wskaźnik zmienionej budowy i funkcji lewej komory serca. BNP jest syntetyzowany jako nieaktywny hormon i następnie rozszczepiany na 2 fragmenty: N-końcowy BNP i BNP. Czas półtrwania wynosi około 22 minut, rozkładany jest przez krążące peptydazy [254]. BNP po związaniu ze swoistym receptorem powoduje rozszerzenie naczyń, natriurezę oraz hamuje układ współczulny i oś renina–angiotensyna–aldosteron. Wysokie stężenia BNP u dorosłych osób dializowanych korelują ze wskaźnikiem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [255–257]. W analizie wieloczynnikowej u osób dorosłych z PChN logarytm ze stężenia BNP okazał się najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka niewydolności krążenia. Autorzy zaproponowali stężenie BNP 200 pg/ml jako punkt odcięcia dla rozpoznania niewydolności krążenia u pacjentów z  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [258]. W innym badaniu Takami i wsp. wykazali, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i  $BNP \geq 150 \text{ pg/ml}$  mieli istotnie wyższe ryzyko rozwoju niewydolności serca. Podwyższone stężenie BNP nie korelowało ze stopniem uszkodzenia nerek u chorych leczonych zachowawczo, było natomiast istotnym markerem przeciążenia objętościowego lewej komory serca [259].

Stężenie hormonu zależne jest od wieku, płci, BMI i funkcji nerek, co utrudnia ocenę wpływu BNP na ryzyko sercowo-naczyniowe u dzieci z PChN.

W niniejszej pracy u  $1/3$  badanych dzieci wykryto stężenie BNP powyżej normy dla wieku. Szczególnie wysokie wartości stwierdzono u 2 dziewczynek leczonych nerkozastępczo w programie przewlekłej dializoterapii. U jednej dziewczynki w dalszej obserwacji stwierdzono stopniowy spadek znacznie podwyższonego wyjściowo stężenia BNP z towarzyszącym spadkiem LVMI. Obserwowano również lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w kolejnych latach leczenia wyrażoną istotnym spadkiem MAP w pomiarach 24-godzinnych. W grupie dzieci z uszkodzeniem narządowym w postaci przerostu lewej komory serca znamienne częściej stwierdzano podwyższone stężenia BNP. Mallamaci i wsp. zalecają włączenie oznaczeń BNP, CRP i ADMA do oceny ryzyka zgonu i prewencji niewydolności serca u pacjentów dializowanych [260].

## Prewencja

*American Heart Association* w opublikowanych zaleceniach podkreśla znaczenie rozpoczynania pierwotnej prewencji miażdżycy już w okresie dzieciństwa. Oprócz zaleceń dietetycznych z ograniczeniem podaży soli, zwiększeniem konsumpcji warzyw i owoców oraz zmniejszeniem u dzieci powyżej 2. roku życia podaży cholesterolu ( $< 300$  mg/dobę) i nasyconych kwasów tłuszczowych ( $< 10\%$  kalorii/dobę) zwraca się uwagę na popularyzację aktywności fizycznej i ograniczenie siedzącego trybu życia. Istotne znaczenie ma również utrzymanie prawidłowej masy ciała, kontrola ciśnienia tętniczego oraz informacja o szkodliwości czynnego i biernego palenia tytoniu [261].





## 6. WNIOSKI

1. Wśród tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego istotny wpływ na rozwój przerostu lewej komory serca u dzieci z PChN ma obniżenie surowiczego stężenia cholesterolu HDL oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze 24-godzinnym. Brak korelacji pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych a przerostem lewej komory serca świadczy o mniejszej czułości tych pomiarów w ocenie ryzyka wystąpienia tego powikłania.
2. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju przerostu lewej komory serca w badanej grupie dzieci okazały się otyłość oraz niskie stężenia cholesterolu HDL.
3. Istotne obniżenie surowiczych stężeń albumin oraz podwyższone stężenia BNP, oxLDL i trombomoduliny w grupie dzieci z przerostem lewej komory serca wskazują na znaczący wpływ niedożywienia, przewodnienia, stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna na rozwój tego powikłania.
4. Wraz z ubytkiem filtracji kłębuszkowej u dzieci z PChN dochodzi do wzrostu częstości występowania nadciśnienia tętniczego oraz nasilenia zaburzeń metabolicznych stanowiących czynniki ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Najwyraźniej są one widoczne u dzieci dializowanych, co wskazuje na szczególne zagrożenie tej grupy pacjentów rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych.
5. Uszkodzenie narządowe w postaci przerostu lewej komory serca występuje już we wczesnych stadiach PChN u dzieci i postępuje wraz z progresją tej choroby.
6. Roczna obserwacja dzieci leczonych z powodu PChN wskazuje na istotny wpływ podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi na utrzymywanie się przerostu lewej komory serca i rozwój tego powikłania *de novo*.
7. Ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u dzieci z PChN należy opracować standardy postępowania diagnostycznego (wykonywanie ABPM i ECHO oraz kontrolę markerów biochemicznych w odstępach rocznych) oraz leczniczego.



## 7. STRESZCZENIE

**Wstęp:** Choroby sercowo-naczyniowe pozostają najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Dzieci z PChN są szczególnie narażone na długotrwałe oddziaływanie różnorodnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co skutkuje wysoką chorobowością i śmiertelnością w młodym wieku dorosłym. Istotny wpływ na odległe rokowanie pacjentów z PChN mają subkliniczne uszkodzenia serca i naczyń stwierdzane już w okresie dzieciństwa. Przerost lewej komory serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i najczęściej obserwowanym subklinicznym uszkodzeniem serca stwierdzanym u pacjentów z PChN.

**Celem pracy** była kompleksowa ocena częstości występowania tradycyjnych i związanych z mocznicą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci z PChN. Analizie poddano częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka w zależności od stadium PChN oraz ich wpływ na uszkodzenie narządowe w postaci przerostu lewej komory serca. Kolejnym celem była ocena dynamiki zmian masy mięśniowej lewej komory serca w obserwacji rocznej i analiza czynników wpływających na regresję lub progresję PLK u dzieci z PChN.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 75 pacjentów w wieku od 0,6 do 20,8 roku z PChN w stadium 1–5 będących pod stałą kontrolą Poradni Nefrologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Badania wykonywano w okresie od czerwca 2008 roku do lutego 2011 roku w 3 kolejnych turach w odstępach rocznych. W pierwszym roku obserwacji wykonano badania w grupie 54 dzieci, w drugim u 51 i w trzecim u 49 pacjentów. Wśród chorób prowadzących do rozwoju PChN u badanych dzieci przeważały wady wrodzone układu moczowego (58,7%), kłębuszkowe zapalenia nerek (12%), uszkodzenie po chemioterapii (5%), zespół hemolityczno-mocznicowy (5%) i inne rzadsze. Wykonywano pomiary antropometryczne, bioimpedancji elektrycznej, ciśnienia tętniczego krwi gabinetowe i pomiar 24-godzinny, EKG i badanie echokardiograficzne z wyliczeniem indeksu masy lewej komory serca. Oznaczano stężenie cholesterolu całkowitego, LDH, HDL i triglicerydów, hemoglobiny, ADMA, trombomoduliny, czynnika von Willebranda, wysokoczułego CRP, fibrynogenu, utlenionych LDL, grup karbonylowych białek, wapnia, fosforanów, parathormonu, BNP, albuminy i korelowano z parametrami funkcji nerek – stężeniem mocznika, kreatyniny, cystatyny C i wyliczonym GFR ze wzoru Schwartz’a i Fillera.

**Wyniki:** Nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów gabinetowych rozpoznano u 26 pacjentów (40,6%), w pomiarze 24-godzinnym u 11 z 39 dzieci (28%). Na podsta-

wie ładunku SCKT i/lub RCKT przekraczającego 30% pomiarów nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 32 dzieci (50%). U 36% pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, u 40% stężenie TGL  $> 1,7$  mmol/l, u 17% podwyższone stężenie cholesterolu LDL  $> 3,4$  mmol/l, a u 43%  $> 2,6$  mmol/l. Obniżone stężenie cholesterolu HDL obserwowano u 29% dzieci. Podwyższone stężenie fibrynogenu ( $> 3,5$  g/l) stwierdzono u 24 dzieci (33,8%).

W badaniu własnym PLK stwierdzono u 34 z 71 dzieci (47,9%), w tym przerost koncentryczny u 15 dzieci, ekscentryczny u 19 i u 9 pacjentów przebudowę koncentryczną LK. Częstość występowania przerostu LK narastała z postępem choroby nerek i wynosiła 28% w grupie dzieci z GFR  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 37% w stadium 3 PChN i 58% u dzieci dializowanych. U 10 dzieci w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki obserwowano wyrównanie zaburzeń biochemicznych przy utrzymującym się przerostie LK serca u 70% pacjentów. W grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne wyższe wartości CKT w badaniu 24-godzinny: skurczowe (118,8 vs 108,8 mm Hg;  $p = 0,0016$ ), rozkurczowe CKT (72,7 vs 65,4 mm Hg;  $p = 0,0093$ ) i MAP (88,8 vs 81 mm Hg;  $p = 0,0040$ ). Znamienne różnice występowały również dla wartości pomiarowych w ciągu dnia: SCKT (123,6 vs 112,6 mm Hg), RCKT (76,7 vs 69,1 mm Hg), MAP (92,7 vs 84,6 mm Hg) i nocy: SCKT (109,1 vs 99 mm Hg), RCKT (64,5 vs 56,8 mm Hg), MAP (81 vs 73,4 mm Hg) oraz ładunku SCKT (48 vs 25%) i ładunku RCKT (39 vs 21%). Wykazano znamiennej korelację pomiędzy RCKT i MAP (dla wartości pomiarowych w ciągu dnia, nocy i 24 godzin) a stężeniem kreatyniny i cystatyny C. W grupie dzieci z PLK stwierdzono znamienne niższe stężenie HDL (1,15 vs 1,49 mmol/l;  $p = 0,001$ ) i istotnie wyższe stężenie oxLDL (93,31 vs 77,63 U/l;  $p = 0,025$ ) i trombomoduliny (12,94 vs 8,91 ng/ml;  $p = 0,000$ ). Stwierdzono, że istotnymi czynnikami ryzyka PLK (w analizie jednoczynnikowej) było: występowanie nadciśnienia, wartość wskaźnika BMI, stężenie we krwi cholesterolu HDL, oxLDL, trombomoduliny, BNP, Ca całkowitego oraz albuminy. W analizie wieloczynnikowej jedynie otyłość (ryzyko zwiększa się o około 1,5 raza wraz z każdym SD wartości BMI) i zaburzenia lipidowe (ryzyko zwiększa się o 1,25 razy wraz ze zmniejszeniem się o 0,1 mmol/l stężenia cholesterolu HDL) były niezależnymi czynnikami ryzyka PLK u dzieci z PChN.

Dla wszystkich pomiarów ( $n = 144$ ), wykonanych w czasie 3-letniej obserwacji u dzieci z PChN w stadium 1–4 i dzieci dializowanych, wykazano istotną zależność pomiędzy masą lewej komory serca wyrażoną w SD a stężeniem cystatyny C ( $r = 0,262$ ;  $p = 0,002$ ), BNP ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,003$ ), trombomoduliny ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,000$ ), oxLDL ( $r = 0,233$ ;  $p = 0,008$ ), albuminy ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,001$ ), HDL ( $r = -0,307$ ;  $p = 0,000$ ) i Hb ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,05$ ).

Dzieci, u których utrzymywał się przerost LK lub wystąpił *de novo* w badaniu drugim, miały istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i w pomiarze 24-godzinny. U pacjentów z PLK stwierdzano zaburzenia relaksacji LK oraz zwiększoną grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych.

W trakcie obserwacji stwierdzono 2 zgony – u dziecka z kwasicą metylomalonową, żywionego pozajelitowo, u którego w przebiegu posocznicy wystąpiła niewydolność krążeniowo-oddechowa, oraz nagły zgon u dziewczynki dializowanej otrzewnowo. U tych dzieci występowały wcześniej znacznego stopnia zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze, a u dziewczynki dodatkowo wysokie stężenie fibrynogenu i hipalbuminemia.

## Wnioski

1. Wśród tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego istotny wpływ na rozwój przerostu lewej komory serca u dzieci z PChN ma obniżenie surowiczego stężenia cholesterolu HDL oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze 24-godzinny. Brak korelacji pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych a przerostem lewej komory serca świadczy o mniejszej czułości tych pomiarów w ocenie ryzyka wystąpienia tego powikłania.
2. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju przerostu lewej komory serca w badanej grupie dzieci okazały się otyłość oraz niskie stężenia cholesterolu HDL.
3. Istotne obniżenie surowiczych stężeń albumin oraz podwyższone stężenia BNP, oxLDL i trombomoduliny w grupie dzieci z przerostem lewej komory serca, wskazują na znaczący wpływ niedożywienia, przewodnienia, stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna na rozwój tego powikłania.
4. Wraz z ubytkiem filtracji kłębuszkowej u dzieci z PChN dochodzi do wzrostu częstości występowania nadciśnienia tętniczego oraz nasilenia zaburzeń metabolicznych stanowiących czynniki ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Najwyraźniej są one widoczne u dzieci dializowanych, co wskazuje na szczególne zagrożenie tej grupy pacjentów rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych.
5. Uszkodzenie narządowe w postaci przerostu lewej komory serca występuje już we wczesnych stadiach PChN u dzieci i postępuje wraz z progresją tej choroby.
6. Roczna obserwacja dzieci leczonych z powodu PChN wskazuje na istotny wpływ podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi na utrzymywanie się przerostu lewej komory serca i rozwój tego powikłania *de novo*.
7. Ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u dzieci z PChN należy opracować standardy postępowania diagnostycznego (wykonywanie ABPM i ECHO oraz kontrolę markerów biochemicznych w odstępach rocznych) oraz leczniczego.



## 8. ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases remain the most frequent cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Children with CKD are especially prone to long-term influences of cardiovascular risk factors, which results in high morbidity and mortality in young adults. Subclinical heart and vessels damage already present in childhood are decisive for long prognosis for patients with CKD. Left ventricular hypertrophy is an independent cardiovascular risk factor and it is the most frequently observed subclinical heart damage diagnosed in patients with CKD.

**The aim of the study** was a complex assessment of the incidence of traditional and uraemia-related cardiovascular risk factors in children with CKD. The incidence of particular risk factors in relation to the stage of CKD as well as their impact on the target organ damage presented as left ventricular hypertrophy (LVH) was analysed. The next objective was to assess the dynamics of left ventricular muscle mass changes in the course of one year follow-up and the analysis of factors influencing the regression or progression of LVH in children with CKD.

**Material and methods:** The studied group consisted of 75 patients aged 0.6–20.8 with CKD stage 1 to 5 who were under constant medical control in the University Children's Hospital in Krakow. The medical examinations were carried out from June 2008 to February 2011 in 3 consecutive series within one year intervals. In the first year of the observation the study was conducted in a group of 54 children, in the second year 51 children were examined, and in the third year 49, respectively. Among diseases leading to the development of CKD in the examined children the most frequent were congenital abnormalities of kidney and urinary tract (58.7%), glomerulonephritis (12%), chemotherapy related damage (5%), haemolytic uremic syndrome (5%) and others. Anthropometric measurements, electrical bioimpedance, clinical and 24-hour blood pressure measurements, ECG and echocardiography with left ventricular mass index calculation were performed. The next step was to determine the levels of total LDL and HDL cholesterol, triglycerides, haemoglobin, ADMA, thrombomodulin, von Willebrand factor, high sensitive CRP, fibrinogen, oxidized LDL, carbonyl groups, calcium, phosphates, parathormon, BNP and albumin, and which were then correlated with the kidney function parameters, i.e. urea levels, urea creatinine and cystatin C levels and with the calculated GFR resulting from Schwartz and Filler formula, respectively.

**Results:** Hypertension based on clinical measurements was diagnosed in 26 patients (40.6%), whereas in the 24-hour measurements it was diagnosed in 11 out of 39 children (28%). Based on SBP and /or DBP load exceeding 30% of measurements, hyperten-

sion was diagnosed in 32 children (50%). In 36% of patients increased total cholesterol level was observed, in 40% of patients triglycerides level exceeded 1.7 mmol/l; among patients with increased level of LDL cholesterol 17% showed  $> 3.4$  mmol/l, whereas 43% of them showed  $> 2.6$  mmol/l. Decreased level of HDL cholesterol was observed in 29% of the children. Increased level of fibrinogen ( $> 3.5$  g/l) was found in 24 children (33.8%).

Echocardiographical examination revealed LVH in 34 out of 71 children (47.9%), including concentric hypertrophy in 15 children, eccentric hypertrophy in 19 children and left ventricle concentric remodelling in 9 patients. The incidence of LVH increased with the progression of kidney disease and equalled 28% in the group of children with GFR  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 37% in CKD stage 3, and 58% in dialysed children. In 10 children in the first year after renal transplantation biochemical disturbances measurements results improved, but 70% of patients showed LVH. In the group of children with LVH significantly higher values of BP were observed in 24-hour measurements: systolic (118.8 vs 108.8 mm Hg;  $p = 0.0016$ ), diastolic BP (72.7 vs 65.4 mm Hg;  $p = 0.0093$ ) and MAP (88.8 vs 81 mm Hg;  $p = 0.004$ ). Significant differences occurred also in measurement values within day: SBP (123.6 vs 112.6 mm Hg), DBP (76.7 vs 69.1 mm Hg), MAP (92.7 vs 84.6 mm Hg) and night: SBP (109.1 vs 99 mm Hg), DBP (64.5 vs 56.8 mm Hg), MAP (81 vs 73.4 mm Hg) and SBP load (48 vs 25%) and DBP load (39 vs 21%). A significant correlation was observed between DBP and MAP (for day, night and 24-hour measurement values) and the level of creatinine and cystatin C.

Significantly lower levels of HDL (1.15 vs 1.49 mmol/l;  $p = 0.001$ ) and significantly higher levels of oxLDL (93.31 vs 77.63 U/l;  $p = 0.025$ ) and thrombomodulin (12.94 vs 8.91 ng/ml;  $p = 0.000$ ) were observed in the group of children with LVH.

It was found that the significant LVH risk factors (in single-factor analysis) were hypertension, BMI value, HDL cholesterol, oxLDL, thrombomodulin, BHP, total Ca and albumin levels. In multifactorial analysis only obesity (the risk increases by 1.5 times for each standard deviation of BMI value) and lipid disturbances (the risk increases by 1.25 times for each 0.1 mmol/l decrease in HDL cholesterol level) were independent LVH risk factors in children with CKD.

For all measurements ( $N = 144$ ) performed within 3 years of observation in children with CKD stage 1 to 4 and dialyzed children, a significant correlation between left ventricular mass expressed in SD and levels of cystatin C ( $r = 0.262$ ;  $p = 0.002$ ), BNP ( $R = 0.25$ ;  $p = 0.003$ ), thrombomodulin ( $r = 0.308$ ;  $p = 0.000$ ), oxLDL ( $r = 0.233$ ;  $p = 0.008$ ), albumin ( $r = -0.29$ ;  $p = 0.001$ ), HDL ( $r = -0.307$ ;  $p = 0.000$ ) and Hb ( $r = -0.17$ ;  $p = 0.05$ ) was proved.

Children, who during the second observation still showed LVH or developed LVH had significantly higher blood pressure values both in clinical and 24-hour measurements. Disturbances of LV relaxation and increased intima-media thickness were observed in patients with LVH.

During the observation two deaths occurred; in a child with methylmalonic acidosis, on parenteral nutrition, who in the course of sepsis developed circulatory and respiratory insufficiency, and a sudden death in a peritoneally dialyzed girl. In these two children significant lipid disturbances and hypertension occurred earlier; the girls additionally showed high fibrinogen level and low albumin level.



## Conclusions

1. Among traditional cardiovascular risk factors decreased serum HDL cholesterol level and increased blood pressure values in 24-hour BP measurements have significant impact on development of left ventricular hypertrophy. The lack of correlation between blood pressure values in clinical measurements and LVH proves the lower sensitivity of these measurements in the assessment of development risk of this complication.
2. Obesity and low serum LDL cholesterol level proved to be independent risk factors in the development of LVH in the studied group of children.
3. A significant decrease in serum albumin level and increased BNP, oxLDL and thrombomodulin levels, in children with LVH point to a considerable impact of malnutrition, overhydration, oxidative stress and endothelial dysfunction on the development of this complication.
4. Parallel to glomerular filtration reduction in children with CKD an increase of the incidence of hypertension and severity of metabolic disorders, which are cardiovascular risk factors, have been proven. They are most visible in dialysed children, which indicates that this group of patients is particularly prone to the development of cardiovascular complications.
5. Target organ damage in the form of LVH occurs already in early stages of CKD and proceeds with the progression of kidney dysfunction.
6. A one-year follow-up of children treated because of CKD shows a significant impact of increased blood pressure values on the persistence and de novo development of LVH.
7. Due to the high cardiovascular risk in children with CKD it is recommended to work out standards for diagnostic (ABPM and ECHO as well as biochemical markers controls in one-year intervals) and treatment procedures.



## BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know?* Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32(3): 1–121.
2. Mitsnefes M.M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 27–39.
3. McDonald S.P., Craig J.C. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2654–62.
4. Reiss U., Wingen A.M., Schaerer K. Mortality trends in pediatric patients with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 10: 41–45.
5. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 24: 1999–2009.
6. Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R., Fried L.F., Seliger S.L., Newman A.B., Siscovick D.S., Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2049–2060.
7. Arimoto T., Takeishi Y., Niizeki T., Takabatake N., Okuyama H., Fukui A., Tachibana H., Nozaki N., Hirono O., Tsunoda Y., Miyashita T., Shishido T., Takahashi H., Koyama Y., Kubota I. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 595–601.
8. Mitsnefes M.M., Kimball T., Kartal J., Kathman T., Mishra J., Devarajan P. Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1293–1298.
9. Whyte D.A., Fine R.N. Chronic kidney disease in children. *Pediatr. Rev.* 2008; 10: 335–341.
10. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culleton B., Hamm L.L., McCullough P.A., Kasiske B.L., Kelepouris E., Klag M.J., Parfrey P., Pfeffer M., Raij L., Spinosa D.J., Wilson P.W. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
11. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Cardiovascular disease in chronic renal disease. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (Suppl. 3): 112–119.
12. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., Daliento L., Davenport A., Haapio M., Hillege H., House A.A., Katz N., Maisel A., Mankad S., Zanco P., Mebazaa A., Palazzuoli A. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 703–711.
13. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 87–97.

14. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., Garg A.X. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2034–2047.
15. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
16. Anavekar N.S., McMurray J.J.V., Velazquez E.J., Solomon S.D., Kober L., Rouleau J.-L., White H.D., Nordlander R., Maggioni A., Dickstein K., Zelenkofske S., Leimberger J.D., Califf R.M., Pfeffer M.A. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1285–1295.
17. Logeart D., Tabet J.Y., Hittinger L., Thabut G., Jourdain P., Maison P., Tartiere J.M., Solal A.C. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failures alters outcome. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 228–232.
18. Chavers B., Li S., Collins A.J., Herzog C.A. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 648–653.
19. Adedoyin O., Frank R., Vento S., Vergara M., Gauthier B., Trachtman H. Cardiac disease in children with primary glomerular disorders – role of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 408–412.
20. Wang A.Y., Wang M., Woo J., Lam C.W., Lui S.F., Li P.K., Sanderson J.E. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2186–2194.
21. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 799–805.
22. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., Dwyer J.T., Heyka R.J., Rocco M.V., Teehan B.P., Levey A.S., and The Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 353–362.
23. Foley R.N., Murray A.M., Li S., Herzog C.A., McBean A.M., Eggers P.W., Collins A.J. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 489–495.
24. Groothoff J.W., Gruppen M.P., Offringa M., Hutten J., Lilien M.R., van de Kar N.J., Wolff E.D., Davin J.C., Heymans H.S.A. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2003; 63: 1058–1065.
25. Parekh R.S., Carroll C.E., Wolfe R.A., Port F.K. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J. Pediatr.* 2002; 141: 191–197.
26. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.
27. Shroff R., Weaver D.J., Mitsnefes M.M. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7: 642–649.
28. Raimondi F., Chinali M., Girfoglio D., Benincasa M., Pasquini L., Emma F., de Simone G., Matteucci M.C. Inappropriate left ventricular mass in children and young adults with chronic renal insufficiency. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2015–2022.
29. Mitsnefes M.M., Daniels S.R., Schwartz S.M., Meyer R.A., Khoury P., Strife C.F. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 898–902.
30. Johnstone L.M., Jones C.L., Grigg L.E., Wilkinson J.L., Walker R.G., Powell H.R. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int.* 1996; 50: 998–1006.
31. Lurbe E. Hypertension and target organ damage in children and adolescents. *J. Hypertens.* 2007; 10: 1998–2000.

32. Mitsnefes M.M., Kimball T.R., Kartal J., Witt S.A., Glascock B.J., Khoury P.R., Daniels S.R. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J. Pediatr.* 2006; 149: 671–675.
33. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1454–1459.
34. Drożdż D., Rudziński A., Pietrzyk J.A., Kordon Z., Drożdż M., Zachwieja K., Miklaszewska M., Korohoda P. Czynniki ryzyka uszkodzenia serca u dzieci przewlekle dializowanych. *Stand. Med.* 2007; 1: 23–27.
35. Stegmayr B.G. Ultrafiltration and dry weight – what are the cardiovascular effects? *Artif. Organs* 2003; 27: 227–229.
36. Groothoff J.W. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 849–853.
37. Harjai K.J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 376–386.
38. Fruchart J.-C., Nierman M.C., Stroes E.S.G., Kastelein J.J.P., Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109 (suppl. III): III-15–III-19.
39. Adamczak M., Zeier M., Dikow R., Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int.* 2002; 61 (Suppl. 80): 62–67.
40. Xu J., Li G., Wang P., Velazquez H., Yao X., Li Y., Wu Y., Peixoto A., Crowley S., Desir G.V. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1275–1280.
41. Edwards N.L. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21: 132–137.
42. Feig D.I., Johnson R.J. The role of uric acid in pediatric hypertension. *J. Ren. Nutr.* 2007; 17(1): 79–83.
43. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M., Greene T., Hebert L.A., Hunsicker L.G., King A.J., Klahr S., Massry S.G., Seifter J.L. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 754–762.
44. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 13–18.
45. Wingen A.M., Fabian-Bach C., Schaefer F., Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997; 349: 1117–1123.
46. Flynn J.T., Mitsnefes M., Pierce C., Cole S.R., Parekh R.S., Furth S.L., Warady B.A. Blood pressure in children with chronic kidney disease. A report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Hypertension* 2008; 52: 631–637.
47. Mitsnefes M., Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 309–315.
48. Ridao N., Luno J., de Vinuesa S.G., Gomez F., Tejedor A., Valderrabano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (Suppl. 1): 70–73.
49. Tkaczyk M., Nowicki M., Bałasz-Chmielewska I., Boguszewska-Baczkowska H., Drożdż D., Kołtataj B., Jarmoliński T., Jobs K., Kiliś-Pstrusińska K., Leszczyńska B., Makulska I., Runowski D., Stankiewicz R., Szczepańska M., Wierciński R., Grenda R., Kanik A. Hypertension in dialysed children: the prevalence and therapeutic approach in Poland – a nationwide survey. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 736.
50. Lurbe E., Alvarez J., Redon J. Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12: 480–486.

51. Litwin M., Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 707–719.
52. Jager K.J., Merkus M.P., Dekker F.W., Boeschoten E.W., Tijssen J.G.P., Stevens P., Bos W.J.W., Krediet R.T., for the NECOSAD Study Group. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: Results of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int.* 1999; 55: 1476–1485.
53. Lurbe E., Redon J. Assessing ambulatory blood pressure in renal diseases: facts and concerns. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2564–2568.
54. Lande M.B., Flynn J.T. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1939–1949.
55. Lurbe E., Sorof J.M., Daniels S.R. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J. Pediatr.* 2004; 144: 7–16.
56. Mitsnefes M.M., Kimball T.R., Daniels S.R. Office and ambulatory blood pressure elevation in children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 145–149.
57. Farmer C.K.T., Goldsmith D.J.A., Cox J., Dallyn P., Kingswood J.C., Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2301–2307.
58. Lurbe E., Alvarez V., Redon J. Predictors of progression in hypertensive renal disease in children. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6: 186–191.
59. Moorthi K.M., Hogan D., Lurbe E., Redon J., Batlle D. Nocturnal hypertension: will control of nighttime blood pressure prevent progression of diabetic renal disease? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 393–399.
60. Lurbe E., Redon J. Discrepancies in office and ambulatory blood pressure in adolescents: help or hindrance? *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 341–345.
61. Lurbe E., Torro I., Alvarez V., Nawrot T., Paya R., Redon J., Staessen J.A. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493–498.
62. Mitsnefes M., Flynn J., Cohn S., Samuels J., Blydt-Hansen T., Saland J., Kimball T., Furth S., Warady B. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 137–144.
63. Berenson G.S., Srinivasan S.R. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: The Bogalusa Heart Study. *Neurobiol. Aging* 2005; 26: 303–307.
64. Toprak A., Wang H., Chen W., Paul T., Srinivasan S., Berenson G. Relation of childhood risk factors to left ventricular hypertrophy (eccentric or concentric) in relatively young adulthood (from the Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 1621–1625.
65. Qing H., Ding Z.Y., Fong D.Y.T., Karlberg J. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. *Hypertension* 2000; 36: 165–170.
66. Ippisch H.M., Daniels S.R. Hypertension in overweight and obese children. *Progress Ped. Cardiol.* 2008; 25: 177–182.
67. Daniels S.R., Loggie J.M., Khoury P., Kimball T.R. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 1907–1911.
68. Newman W.P., Freedman D.S., Voors A.W., Gard P.D., Srinivasan S.R., Cresanta J.L., Williamson G.D., Webber L.S., Berenson G.S. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 138–144.
69. Folsom A.R., Evans G.W., Carr J., Stillman A.E., for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Association of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors with coronary artery calcification. *Angiology* 2004; 55: 613–623.
70. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.

71. Jourdan C., Wuehl E., Litwin M., Fahr K., Trelewicz J., Jobs K., Schenk J.P., Grenda R., Mehls O., Troeger J., Schaefer F. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J. Hypert.* 2005; 23: 1707–1715.
72. Persson J., Formgren J., Israelsson B., Berglind G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis direct and indirect validation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1994; 14: 261–264.
73. Sorof J.M., Alexandrov A.V., Garami Z., Turner J.L., Grafe R.E., Lai D., Portman R.J. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 1020–1024.
74. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., William P., Newman I., Tracy R.E., Wattigney A. for The Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1650–1656.
75. Järvisalo M.J., Jartti L., Nantö-Salonen K., Irjala K., Rönnemaa T., Hartiala J.J., Celermajer D.S., Raitakari O.T. Increased aortic intima-media thickness. A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943–2947.
76. Covic A., Mardare N., Gusbeth-Tatomir P., Brumaru O., Gavrilovici C., Munteanu M., Prisdă O., Goldsmith D.J.A. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 729–735.
77. Patel H.P. Early origins of cardiovascular disease in pediatric chronic kidney disease. *Renal Fail.* 2010; 32: 1–9.
78. Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta* 2006; 368: 33–47.
79. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 168–175.
80. Kielstein J.T., Impraime B., Simmel S., Bode-Boeger S.M., Tsikas D., Froelich J.C., Hoepfer M.M., Haller H., Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004; 109: 172–177.
81. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P., Usui M., Ueda S., Okuda S., Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.
82. Zoccali C., Bode-Boeger S.M., Mallamaci F., Benedetto F., Tripepi G., Malatino L., Cataliotti A., Bellanuova I., Fermo I., Frölich J., Böger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.
83. Tarnow L., Hovind P., Teerlink T., Stehouwer C.D.A., Parving H.H. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765–769.
84. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
85. Spencer C.G.C., Gurney D., Blann A.D., Beevers D.G., Lip G.Y.H. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 61–66.
86. Mene P., Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J. Hypertens.* 2008; 26: 2085–2092.
87. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Schroll M., Jensen J.S. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1992–1997.
88. Silverstein D.M. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1445–1452.

89. Goldstein S.L., Currier H., Watters L., Hempe J.M., Sheth R.D., Silverstein D. Acute and chronic inflammation in pediatric patients receiving hemodialysis. *J. Pediatr.* 2003; 143: 653–657.
90. Mendall M.A., Patel P., Asante M., Ballam L., Morris J., Strachan D.P., Camm A.J., Northfield T.C. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273–277.
91. Sylvestre L.C., Fonseca K.P.D., Stingham A.E.M., Pereira A.M., Meneses R.P., Pecoits-Filho R. The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 864–873.
92. Nilsson J. CRP-marker or marker of cardiovascular disease? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1527–1528.
93. Lai H.L., Kartal J., Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1751–1756.
94. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 7–17.
95. von Eckardstein A. Is there a need for novel cardiovascular risk factors? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 761–765.
96. Bielak L.F., Klee G.G., Sheedy I.I., Turner S.T., Schwartz R.S., Peyser P.A. Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2167–2171.
97. Vecchio L.D., Locatelli F., Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis-clinical effects, potential treatment, and prevention. *Semin. Dial.* 2011; 24: 56–64.
98. Varan H.I., Dursun B., Dursun E., Ozben T., Suleymanlar G. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2010; 3: 39–45.
99. Demirci S., Sekeroglu M.R., Noyan T., Koceroglu R., Soyoral Y.U., Duelger H., Erkoç R. The importance of oxidative stress in patients with chronic renal failure whose hypertension is treated with peritoneal dialysis. *Cell. Biochem. Funct.* 2011; 29: 249–254.
100. Mueller C., Eisenbrand G., Grading M., Rath T., Albert F.W., Vienken J., Singh R., Farmer P.B., Stockis J.P., Janzowski C. Effects of hemodialysis, dialyser type and iron infusion on oxidative stress in uremic patients. *Free Radic. Res.* 2004; 38: 1093–1100.
101. Drueke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., Descamps-Latscha B., Guerin A.P., Marchais S.J., Gausson V., London G.M. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212–2217.
102. Kaneda H., Taguchi J., Ogasawara K., Aizawa T., Ohno M. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002; 162: 221–225.
103. Sumathi M.E., Manjunath M.T., Jayaprakash D.S., Preethi B.P. Study of lipid profile and oxidative stress in chronic renal failure. *Biomed. Res.* 2010; 21: 451–456.
104. Sakata N., Imanaga Y., Meng J., Tachikawa Y., Takebayashi S., Nagai R., Horiuchi S. Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 1999; 142: 67–77.
105. Yamamoto Y., Sakata N., Meng J., Sakamoto M., Noma A., Maeda I., Okamoto K., Takebayashi S. Possible involvement of increased glycoxidation and lipid peroxidation of elastin in atherogenesis in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 630–636.
106. Milliner D.S., Zinsmeister A.R., Lieberman E., Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1990; 931–936.



107. Moe S.M., Chen N.X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2004; 95: 560–567.
108. Musiał K., Zwolińska D., Fornalczyk K. Vascular calcification in Chronic Kidney Disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2008; 17: 227–235.
109. Komaba H., Fugakawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nephrologia* 2009.
110. Faul Ch., Amaral A.P., Oskouei B., Hu M.-C., Sloan A., Isakova T., Gutierrez O.M., Aguilon-Prada R., Lincoln J., Hare J.M., Mundel P., Morales A., Scialla J., Fischer M., Soliman E.Z., Chen J., Go A.S., Rosas S.E., Nessel L., Townsend R.R. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 4393–4408.
111. Mitsnefes M.M., Kimball T., Kartal J., Witt S.A., Glascock B.J., Khoury P.R., Daniels S.R. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2796–2803.
112. Langman C.B., Brooks E.R. Renal osteodystrophy in children: a systemic disease associated with cardiovascular manifestations. *Growth Horm. IGF Res.* 2006; 16: 79–83.
113. Wolfson M. Nutritional management of the continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 744–749.
114. Prichard S.S. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 57 (Suppl. 74): 100–104.
115. Bross R., Zitterkoph J., Pithia J., Benner D., Rambod M., Kovesdy C.P., Kopple J.D., Kallantar-Zadeh K. Association of serum total iron-binding capacity and its changes over time with nutritional and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 571–581.
116. Stefanidis C.J., Klaus G. Growth of prepubertal children on dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1251–1259.
117. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am. J. Kidney Dis.* 1990; 15: 458–482.
118. Wong C.S., Gibson D.S., Gillen D.L., Emerson S., Koepsell T., Sherrard D.J., Watkins S.L., Stehman-Breen C. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 811–819.
119. Wong C.S., Hingorani S., Gillen D.L., Sherrard D.J., Watkins S.L., Brandt J.R., Ball A., Stehman-Breen C.O. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002; 61: 630–637.
120. Nydegger A., Strauss B.J.G., Heine R.G., Asmaningsih N., Jones C.L., Bines J.E. Body composition of children with chronic and end-stage renal failure. *J. Paed. Child Health* 2007; 43: 740–745.
121. Drożdż D., Korohoda P., Pietrzyk J.A., Kwinta P., Krawentek L., Żurowska A., Zagożdżon I., Bałasz-Chmielewska I., Leśniewska I., Zwolińska D., Kleszczyński J., Makulska I., Szprynger K., Szczepańska M., Nowicki M., Czupryniak A., Półtorak-Krawczyk A. Stan odżywienia i nawodnienia oceniamy metodą bioimpedancji elektrycznej u dzieci dializowanych otrzewnowo. Wyniki polskiego badania wieloośrodkowego. *Stand. Med.* 2007; 1: 55–59.
122. Bellizzi V., Scalfi L., Terracciano V., De Nicola L., Minutolo R., Marra M., Guida B., Cianciaruso B., Conte G., Di Iorio B.R. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1481–1487.
123. Leavey S.F., Strawderman R.L., Jones C.A., Port F.K., Held P.J. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 997–1006.
124. Staples A.O., Wong C.S., Smith J.M., Gipson D.S., Filler G., Warady B.A., Martz K., Greenbaum L.A. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 48–56.

125. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2006 (suppl. 3); 47: S1–S146.
126. Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M., Harnett J.D., Murray D.C., Barre P.E. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 1720–1725.
127. Perez-Garcia R., Lopez-Gomez J.M., Jofre R., Junco E., Valderrabano F. Haemodialysis dose, extracellular volume control and arterial hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (Suppl. 1): 98–101.
128. Fischbach M., Terzic J., Laugel V., Dheu C., Menouer S., Helm P., Livolsi A. Daily on-line haemodiafiltration: a pilot trial in children. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2360–2367.
129. Konings C.J.A.M., Kooman J.P., Schonck M., Struijk D.G., Gladziwa U., Hoorntje S.J., van der Wall Bake W., van der Sande F., Leunissen K.M.L. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 797–803.
130. Schwartz G., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 629–637.
131. Filler G., Foster J., Acker A., Lepage N., Akberi A., Ehrich J.H. The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney Int.* 2005; 67: 2321–2324.
132. Koch A., Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875–878.
133. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986, 57: 450–458.
134. Daniels S.R., Kimball T.R., Morrison J.A., Khoury P., Meyer R.A. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 699–701.
135. Khoury P.R., Mitsnefes M., Daniels S.R., Kimball T.R. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 709–714.
136. de Simone G., Daniels S.R., Kimball T.R., Roman M.J., Romano C., Chinali M., Galderisi M., Devereux R.B. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans. Evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005; 45: 64–68.
137. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J.K., Dillon M.J., Ferreira I., Invitti C., Kuznetsova T., Laurent S., Mancia G., Morales-Olivas F., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Stergiou G., Wuehl E., Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1719–1742.
138. Wuehl E., Witte K., Soergel M., Mehls O., Schaefer F. for the German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1995–2007.
139. Deurenberg P., Schouten F.J.M. Loss of total body water and extracellular water assessed by multifrequency impedance. *Eur. J. Clin. Nutrition* 1992; 46: 247–255.
140. Jarvisalo M., Raitakari M., Toikka J.O., Putto-Laurila A., Rontu R., Laine S., Lehtimäki T., Ronnema T., Viikari J., Raitakari O.T. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750–1755.
141. Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sinderman A.D. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989; 36: 286–290.
142. Artham S.M., Lavie C.J., Milani R.V., Patel D.A., Verma A., Ventura H.O. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 52: 153–167.
143. Frommelt P.C. Echocardiographic measures of diastolic function in pediatric heart disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2006; 21: 194–199.

144. Berweck S., Hennig L., Sternberg C., Dingerkus H., Ludat K., Hampl H. Cardiac mortality prevention in uremic patients. *Clin. Nephrol.* 2000; 53(1): 80.
145. Groothoff J.W., Lilien M.R., van de Kar N.C.A.J., Wolff E.D., Davin J.C. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 374–379.
146. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T., Stevens L.A., Wang C., Collins A.J., Chen S.C., Norris K.C., McFarlane S.I., Johnson B., Shlipak M.G., Obialo C.I., Brown W.W., Vassalotti J.A., Whaley-Connell A.T. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: The Kidney Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51(S2): S38–S45.
147. McCullough P.A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13: 591–600.
148. Fried L.P., Kronmal R.A., Newman A.B., Bild D.E., Mittelmark M.B., Polak J.F., Robbins J.A., Gardin J.M. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585–592.
149. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., Spasovski G., Verbeke F., Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20(6): 1048–1056.
150. McCullough P.A., Suying L., Jurkovitz C.T., Stevens L., Collins A.J., Shu-Cheng C., Norris K.C., McFarlane S., Johnson B., Shlipak M.G., Obialo C.I., Brown W.W., Vassalotti J., Whaley-Connell A.T., Brenner R.M., Bakris G.L. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am. Heart J.* 2008; 156: 277–283.
151. McCullough P.A. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 5: 725–728.
152. Bakris G.L., Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: Hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 695–697.
153. Efrati S., Zaidenstein R., Dishy V., Beberashvili I., Sharist M., Averbukh Z., Golik A., Weissgarten J. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1023–1029.
154. Takahashi A., Takase H., Toriyama T., Sugiura T., Kurita Y., Ueda R., Dohi Y. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis—a randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2507–2512.
155. Cice G., Ferrara L., D'Andrea A., D'Isa S., Di Benedetto A., Cittadini A., Russo P.E., Golino P., Calabrò R. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1438–1444.
156. Ozkahya M., Ok. E., Toz H., Asci G., Duman S., Basci A., Kose T., Dorhout Mees E.J. Long-term survival rate in haemodialysis patients treated with strict volume control. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3506–3513.
157. Gruppen M.P., Groothoff J.W., Prins M., van der Wouw P., Offringa M., Bos W.J., Davin J.C., Heymans H.S.A. Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2003; 63: 1058–1065.
158. Mahan J.D., Patel H.P. Recent advances in pediatric dialysis: a review of selected articles. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1737–1747.
159. Drożdż D., Kordon Z., Pietrzyk J.A., Drożdż M., Rudziński A., Zachwieja K. Ocena funkcji serca u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN). *Pol. Merk. Lek.* 2008; 4: 98–100.
160. Goren A., Glaser J., Drukker A. Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr. Nephrol.* 1993; 7: 725–728.

161. Malcolm D.D., Burns T.L., Mahoney L.T., Lauer R.M. Factors affecting left ventricular mass in childhood: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1993; 92: 703–709.
162. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B., Meyer R.A., Roman M.J., de Divitiis O., Alderman M.H. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1251–1260.
163. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
164. Weaver D.J., Kimball T.R., Khoury P.R., Mitsnefes M.M. Cardiac output and associated left ventricular hypertrophy in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 565–570.
165. Bircan Z., Duzova A., Cakar N., Bayazit A.K., Elhan A., Tutar E., Ozcakar Z.B., Ucar T., Kargin E., Erdem S., Karagoz T., Babaoglu A., Sancak B., Noyan A., Soylemezoglu O., Bakkaloglu A., Yalcinkaya F. Predictors of left ventricular hypertrophy in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1311–1318.
166. Morris K.P., Skinner J.R., Wren C., Hunter S., Coulthard M.G. Cardiac abnormalities in end stage renal failure and anaemia. *Arch. Dis. Child.* 1993; 68: 637–643.
167. Wilson A.C., Greenbaum L.A., Barletta G.M., Chand D., Lin J.J., Patel H.P., Mitsnefes M. High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2010; 14: 52–60.
168. London G.M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin. Dial.* 2003; 16: 85–94.
169. Paoletti E., Specchia C., Di Maio G., Bellino D., Damasio B., Cassottana P., Cannella G. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1829–1834.
170. Ulinski T., Genty J., Viau C., Tillous-Borde I., Deschenes G. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1171–1178.
171. Mitsnefes M.M., Barletta G.M., Dresner I.G., Chand D.H., Geary D., Lin J.J., Patel H. Severe cardiac hypertrophy and long-term dialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1167–1170.
172. Devereux R.B. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13: 337–339.
173. Truszkowski K., Niewiadomska-Jarosik K., Marciszewska J., Stańczyk J. Ocena funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego u dzieci. *Przegl. Pediatr.* 2008; 1: 68–72.
174. Saygili A., Yildirim S.V., Cengiz N., Uslu Y., Tokel K., Saatci U. Assessment of left ventricular diastolic function by Doppler tissue imaging in children with end-stage renal disease. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 1055–1059.
175. Parekh R., Gidding S.S. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 125–131.
176. Jager K.J., Lindholm B., Goldsmith D., Fliser D., Wiecek A., Suleymanlar G., Ortiz A., Massy Z., Martinez-Castelao A., Agarwal R., Blankestijn P.J., Covic A., London G., Zoccali C., Dekker F.W., EURECA working group of ERA-EDTA. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? *Kidney Int. Suppl.* 2011; 1: 21–23.
177. Sarnak M.J., Jaber B.L. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000; 58: 1758–1764.
178. Soergel M., Kirchstein M., Busch C., Danne T., Gellermann J., Holl R., Krull F., Reichert H., Reusz G.S., Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J. Pediatr.* 1997; 130: 178–184.

179. Wilson A.C., Mitsniefes M.M. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment and management. *An. J. Kidney Dis.* 2000; 36(2): 811–819.
180. Peralta C.A., Shlipak M.G. Hypertension in children with chronic kidney disease: a call to action. *Hypertension* 2008; 52: 610–612.
181. Hadtstein C., Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 363–371.
182. Richey P.A., DiSessa T.G., Somes G.W., Alpert B.S., Jones D.P. Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 24–29.
183. Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2001–2003.
184. Lurbe E., Redon J., Kesani A., Pascual J.M., Tacons J., Alvarez V., Battlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 797–805.
185. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536.
186. Mitsniefes M.M., Daniels S.R., Schwartz S.M., Khoury P., Strife C.F. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 318–323.
187. Wuehl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 705–716.
188. Wühl E., Trivelli A., Picca S., Litwin M., Peco-Antic A., Zurowska A., Testa S., Jankauskienė A., Emre S., Caldas-Afonso A., Anarat A., Niaudet P., Mir S., Bakkaloglu A., Enke B., Montini G., Wingen A.M., Sallay P., Jeck N., Berg U., Caliskan S. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1639–1650.
189. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomised double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–1513.
190. Civilibal M., Caliskan S., Oflaz H., Sever L., Candan C., Canpolat N., Kasapcopur O., Bugra Z., Arisoy N. Traditional and new cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 10121–1029.
191. Puziewicz-Zmonarska A., Zwolińska D., Zmonarski S.C., Makulska I. Zaburzenia gospodarki lipidowej u dzieci chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych zachowawczo. *Przegl. Ped.* 2004; 1: 46–51.
192. Querfeld U., Salusky I.B., Nelson P., Foley J., Fine R.N. Hyperlipidemia in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 1988; 2: 447–452.
193. Urban M., Głowińska-Olszewska B., Krasowska I. Tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy. [book auth.] Urban M. *Miażdżycza u dzieci i młodzieży*. Wrocław: Cornetis, 2007.
194. Daniels S.R., Greer F.R., and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198–208.
195. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2006–2016.
196. Brooks E.R., Langman C.B., Wang S., Price H.E., Hodges A.L., Darling L., Yang A.Z., Smith F.A. Methylated arginine derivatives in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 129–134.
197. Yilmaz M.I., Saglam M., Caglar K., Cakir E., Sonmez A., Ozgurtas T., Aydin A., Eyileten T., Ozcan O., Acikel C., Tasar M., Genctoy G., Erbil K., Vural A., Zoccali C. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 47: 42–50.

198. Ravani P., Tripepi G., Malberti F., Testa S., Mallamaci F., Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2449–2455.
199. Valkonen V.P., Paiva H., Salonen J.T., Lakka T.A., Lehtimäki T., Laakso J., Laaksonen R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127–2128.
200. Zoccali C., Mallamaci F., Maas R., Benedetto F.A., Tripepi G., Malatino L.S., Cataliotti A., Bellanuova I., Boeger R., on behalf of The CREED Investigators. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 339–345.
201. Kavey R.E.W., Allada V., Daniels S.R., Hayman L.L., McCrindle B.W., Newburger J.W., Parekh R.S., Steinberger J. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. *Circulation* 2006; 114: 2710–2738.
202. Celermajer D.S., Sorensen K.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1116.
203. Zoccali C. Endothelial dysfunction in CKD: a new player in town? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 783–785.
204. Landmesser U., Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr. Opin. Cardiol.* 2005; 20: 547–551.
205. Cachofeiro V., Goicochea M., de Vinuesa S.G., Oubina P., Lahera V., Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2008; 74 (Suppl. 111): 4–9.
206. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the ueber marker? *Circulation* 2004; 109: 1813–1819.
207. Achan V., Broadhead M., Malaki M., Whitley G., Leiper J., MacAllister R., Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1455–1459.
208. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T., Morath C., Bode-Böger S.M., Haller H., Ritz E. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic renal disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J. Am. Soc. Neph.* 2005; 16: 2456–2461.
209. Ravani P., Tripepi G., Malberti F., Testa S., Mallamaci F., Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Neph.* 2005; 16: 2449–2455.
210. Kielstein J.T., Boeger R.H., Bode-Boeger S.M., Froelich J.C., Haller H., Ritz E., Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 170–176.
211. Vallance P., Leiper J. Asymmetric dimethylarginine and kidney disease-marker or mediator? *J. Am. Soc. Neph.* 2005; 16: 2254–2256.
212. Zoccali C., Benedetto F.A., Maas R., Mallamaci F., Tripepi G., Malatino L.S., Boeger R., on behalf of the CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 490–496.
213. Ohta T., Saku K., Takata K., Adachi N. Soluble vascular cell-adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with lipid and apolipoprotein risk factors for coronary artery disease in children. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 592–598.
214. Keane W.F., Eknoyan G., for the Committee. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 1004–1010.

215. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.-H., Keane W.F., Zhang Z., Shahinfar S., Snapinn S., Cooper M.E., Mitch W.E., Brenner B.M. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927.
216. Gerstein H.C., Mann J.F.E., Yi Q., Zinman B., Dinneen S.F., Hoogwerf B., Halle J.P., Young J., Rashkow A., Joyce C., Nawaz S., Yusuf S. for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
217. Romundstad S., Holmen J., Kvenild K., Hallan H., Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4 year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 466–473.
218. Klausen K., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Jensen G., Clausen P., Scharling H., Appleyard M., Jensen J.S. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32–35.
219. Cottone S., Palermo A., Arsena R., Riccobene R., Guarneri M., Mule G., Tornese F., Altieri C., Vaccaro F., Previti A., Cerasola G. Relationship of fetuin-A with glomerular filtration rate and endothelial dysfunction in moderate-severe chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2010; 23(1): 62–69.
220. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr, Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
221. Pecoits-Filho R., Sylvestre L.C., Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 714–720.
222. Cengiz N., Baskin E., Agras P.I., Sezgin N., Saatci U. Relationship between chronic inflammation and cardiovascular risk factors in children on maintenance hemodialysis. *Transpl. Proc.* 2005; 37: 2915–2917.
223. Lee W.Y., Allison M.A., Kim D.J., Song C.H., Barrett-Connor E. Association of interleukin-6 and C-reactive with subclinical carotid atherosclerosis (the Rancho Bernardo Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 99–102.
224. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Benjamin E.J., Kupka M.J., Manning W.J., Couse M.E., D'Agostino R.B., Wilson P.W.F., O'Donnell C.J. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 1189–1191.
225. London G.M., Pannier B., Guerin A.P., Blacher J., Marchais S.J., Darne B., Metivier F., Adda H., Safar M.E. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2759–2767.
226. Sechi L.A., Zingaro L., Catena C., Casaccio D., De Marchi S. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 978–985.
227. Goldstein S.L., Leung J.C., Silverstein D.M. Pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic pediatric dialysis patients: effect of aspirin. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 979–986.
228. Rempis A., Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Sem. Dial.* 2008; 21: 319–325.
229. Zwolińska D., Grzeszczak W., Szczepańska M., Kiliś-Pstrusińska K., Szprynger K. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children on maintenance dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 705–710.

230. Gosmanova E.O., Le N.A. Cardiovascular complications in CKD patients: role of the oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract.* 2011; 2011: 1–8.
231. Holvoet P., Mertens A., Verhamme P., Bogaerts K., Verhaeghe R., Collen D., Muls E., Van de Werf F. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 844–848.
232. Boaz M., Smetana S., Weinstein T., Matas Z., Gaftor U., Iaiana A., Knecht A., Weissgarten Y., Brunner D., Fainaru M., Green M.S. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213–1218.
233. Zachwieja J., Zaniew M., Bobkowski W., Stefaniak E., Warzywoda A., Ostalska-Nowicka D., Dobrowolska-Zachwieja A., Lewandowska-Stachowiak M., Siwińska A. Beneficial in vitro effect of N-acetyl-cysteine on oxidative stress and apoptosis. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 725–731.
234. Rostand S.G., Druke T.B. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383–392.
235. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A National Study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617.
236. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 1226–1237.
237. Chertow G.M. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 310–314.
238. Oh J., Wunsch R., Turzer M., Bahner M., Raggi P., Querfeld U., Mehls O., Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100–105.
239. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1478–1483.
240. Civilibal M., Caliskan S., Adaletli I., Oflaz H., Sever L., Candan C., Canpolat N., Kasapcopur O., Kuruoglu S., Arisoy N. Coronary calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1426–1433.
241. Nayir A., Bilge I., Kilicaslan I., Ander H., Emre S., Sirin A. Arterial changes in paediatric haemodialysis patients undergoing renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2041–2047.
242. Briese S., Wiesner S., Will J.C., Lembcke A., Opgen-Rhein B., Nissel R., Wernecke K.-D., Andreae J., Haffner D., Querfeld U. Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease – impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1906–1914.
243. Matteucci M.C., Wuehl E., Picca S., Mastrostefano A., Rinelli G., Romano C., Rizzoni G., Mehls O., de Simone G., Schaefer F., and ESCAPE Trial Group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 218–226.
244. Chinali M., de Simone G., Roman M.J., Lee E.T., Best L.G., Howard B.V., Devereux R.B. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2267–2273.
245. Axelsson J., Qureshi A.R., Suliman M.E., Honda H., Pecoits-Filho R., Heimbuerger O., Lindholm B., Gederholm T., Stenvinkel P. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1222–1229.



246. Urbina E.M., Gidding S.S., Bao W., Pickoff A.S., Berdusis K., Berenson G.S. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91: 2400–2406.
247. Sun S.S., Liang R., Huang T.T.K., Daniels S.R., Arslanian S., Liu K., Grave G.D., Siervogel R.M. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels longitudinal study. *J. Pediatr.* 2008; 152: 191–200.
248. Litwin M., Niemirska A., Śladowska-Kozłowska J., Wierzbicka A., Janas R., Wawer Z.T., Wisniewski A., Feber J. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2489–2499.
249. de Mutsert R., Grootendorst D.C., Axelsson J., Boeschoten E.W., Krediet R.T., Dekker F.W. and the NECOSAD Study Group. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2957–2964.
250. Warady B.A., Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 1055–1062.
251. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T., Togawa M., Okada N., Tsubakihara Y., Imai E., Hori M. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 250–256.
252. Ma J.Z., Ebben J., Xia H., Collins A.J. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 610–619.
253. Xia H., Ebben J., Ma J.Z., Collins A.J. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1309–1316.
254. Ariceta G., Brooks E.R., Langman C.B. Assessing cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. B-type natriuretic peptide: a potential new marker. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 1701–1707.
255. Nishikimi T., Futoo Y., Tamano K., Takahashi M., Suzuki T., Minami J., Honda T., Ueta-ke S., Asakawa H., Kobayashi N., Horinaka S., Ishimitsu T., Matsuo H. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 1201–1208.
256. Ishizaka Y., Amamoto Y., Fukunaga T., Yokota N., Kida O., Kitamura K., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H., Eto T. Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 46–72.
257. Sommerer C., Beimler J., Schwenger V., Hecke N., Katus H.A., Giannitsis E., Zeier M. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37(5): 350–356.
258. McCullough P.A., Duc P., Omland T., McCord J., Nowak R.M., Hollander J.E., Herrmann H.C., Steg P.G., Westheim A., Knudsen C.W., Storrow A.B., Abraham W.T., Lamba S., Wu A. H., Perez A., Clopton P., Krishnaswamy P., Kazanegra R., Maisel A.S. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 571–579.
259. Takami Y., Horio T., Iwashima Y., Takiuchi S., Kamide K., Yoshihara F., Nakamura S., Nakahama H., Inenaga T., Kangawa K., Kawano Y. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 420–428.
260. Mallamaci F., Tripepi G., Cutrupi S., Malatino L.S., Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int.* 2005; 2330–2337.
261. Kavey R.E.W., Daniels S.R., Lauer R.M., Atkins D.L., Hayman L.L., Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J. Pediatr.* 2003; 42: 368–372.